UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1973

THESE

N° 115

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

FRANCOIS DAIROU

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

NE LE 21 AOUT 1941 A PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

RESULTATS DE 418 TESTS 8 HEURES 12 HEURES

SON INTERET POUR LE DEPISTAGE, LA CLASSIFICATION ET LE CONTROLE

THERAPEUTIQUE DES DIVERSES VARIETES D'HYPERLIPIDEMIES

PRESIDENT: MR. J.L. DE GENNES PROFESSEUR

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0025

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPÉTRIÈRE

Année 1973

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'état)

PAR

FRANCOIS DAIROU

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 21·VIII·1941 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement

le :

ESULTATS DE 418 TESTS 8HEURES 12HEURES
Son intérêt pour le dépistage, la classification et le controle thérapeutique des diverses variétés d'hyperlipidémies

Président : Monsieur J L de GENNES
Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Luc de GENNES

Qui nous a aidé de
ses précieux conseils tout
au long de ce travail
En témoignage de nôtre
reconnaissance

A nos Maîtres dans les Hôpitaux:

EXTERNAT:

Monsieur le Professeur J.L. LORTAT-JACOB

Monsieur le Docteur J. SIGWALD

Monsieur le Docteur R. DUPUY

Monsieur le Professeur J. DECOURT

INTERNAT:

Monsieur le Professeur R. TOURNEUR

Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

Monsieur le Docteur M. MORIN

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Monsieur le Professeur M. LEGRAIN

A Mademoiselle J. TRUFFERT pour son bienveillant concours

R E S U L T A T S

D E

4 1 8 T E S T S 8 H E U R E S - 1 2 H E U R E S

oooooooo

SON INTERET POUR LE DEPISTAGE

LA CLASSIFICATION ET LE CONTROLE

THERAPEUTIQUE DES DIVERSES VARIETES

D'HYPERLIPIDEMIES

oooooooo

INTRODUCTION

Les premiers résultats de ce test mis au point au Centre de Recherches sur le Métabolisme des Lipides Circulants, à l'Hôpital de la Pitié, ont déjà montré les avantages majeurs de la comparaison de la formule lipidique à la 8° et à la 12° heure de jeûne (1, 2). Son intérêt, à la fois pratique et théorique, se double d'une technique de réalisation simple.

Il nous a paru utile de reprendre les résultats de 418 de ces tests qui ont été pratiqués dans le laboratoire pour corroborer les résultats initiaux et en exposer une nouvelle situation digne d'intérêt: la surveillance par ce double contrôle, des hyperlipidémies traitées.

A) Les bases scientifiques de ce test reposent sur les études des variations dans le nycthémère et après les apports alimentaires des taux plasmatiques des lipides circulants. Ces études sont en nombre assez restreint.

Depuis fort longtemps on connait la grande stabilité de la cholestérolémie (3). Chez le sujet normal les repas sont suivis de faibles variations de ce taux, en outre indépendants du type d'apport alimentaire.

HAVEL a montré l'élévation post-prandiale de la fraction V.L.D.L.* des lipoprotéines après un repas riche en graisse chez le sujet sain. Les triglycérides, important constituant des V.L.D.L, s'élévent nettement mais le cholestérol beaucoup moins: le pic se situe environ 4 heures après le repas, le retour à la normale se fait vers la 8° heure dans la grande majorité des cas. Chez quelques sujets il persistait une hypertriglycéridémie à 8 heures, mais le protocole comportait l'ingestion d'une très grande quantité de graisse en un temps bref (4).

L'effet d'un repas déséquilibré riche en hydrates de carbone a également été étudié par HAVEL (5). Il a obtenu une paradoxale décroissance des V.L.D.L. et partant des triglycérides plasmatiques à la suite de l'ingestion de 400 grammes de saccharose. Cet effet n'est pas obtenu avec de plus faibles doses un jeûne prolongé précédent le repas test est nécessaire pour obtenir ce résultat. Il n'est pas observé de variation de la cholestérolémie, plus récemment une étude plus "physiologique" des variations nycthémérales des lipides plasmatiques a été présentée par KUO et CARSON (6) avec en premier lieu un régime normocalorique et équi-

*V.L.D.L: very low density lipoproteins.

libré, puis avec un régime comportant des graisses désaturées et enfin avec un régime riche en hydrates de carbone, il obtient chez le sujet normal et chez le sujet hyperlipidémique les résultats suivants:

L'hypertriglycéridémie post-prandiale du sujet normal ou atteint d'hypercholestérolémie pure, est toujours modérée et surtout brève; le retour à un chiffre normal est effectué 7 heures après le dernier repas.

La variation du cholestérol n'est pas significative aussi bien en régime normal qu'avec les graisses désaturées.

Les sujets atteints d'hyperlipidémie sont beaucoup plus sensibles à l'apport alimentaire et leurs triglycérides restent à des taux très élevés à distance du repas.

La classique épreuve d'hyperlipémie provoquée par voie orale montre bien le retour à la normale avant la 8° heure qui suit l'ingestion, que l'on suive ce test sur l'indice néphélométrique, ou que l'on ait recours aux traceurs radioactifs (7). C'est, en fait, l'habitude d'exiger une période de jeûne de 12 heures (partagée pour d'autres constantes sanguines) pour considérer des taux supérieurs à la normale comme pathologiques. Dans le domaine du métabolisme glucidique il est, au contraire, devenu usuel d'étudier la glycémie post-prandiale comme moyen d'approche d'un état hyperglycémique.

Dans le Laboratoire de La Pitié, à titre d'études préliminaires à ce test, un certain nombre de "cycles lipidiques" ont été pratiqués chez des sujets hyperlipidémiques parfaitement classés. Les prélèvements sanguins pour dosage du cholestérol total, des triglycérides, des lipides totaux étaient pratiqués toutes les 4 heures. Trois repas de 400 et deux fois 800 calories étaient apportés à heures fixes.

Le cholestérol varie peu au cours de ces cycles chez les deux malades atteints d'hypertriglycéridémie, un seul sujet ayant une hyperlipidémie mixte (n° 5) présente une variation du cholestérol de 1 gramme. Chez deux malades sur trois ayant une xanthomatose le cholestérol est fixe et ne varie pas de plus de 3% de sa valeur à jeûn (n° 6 et 7).

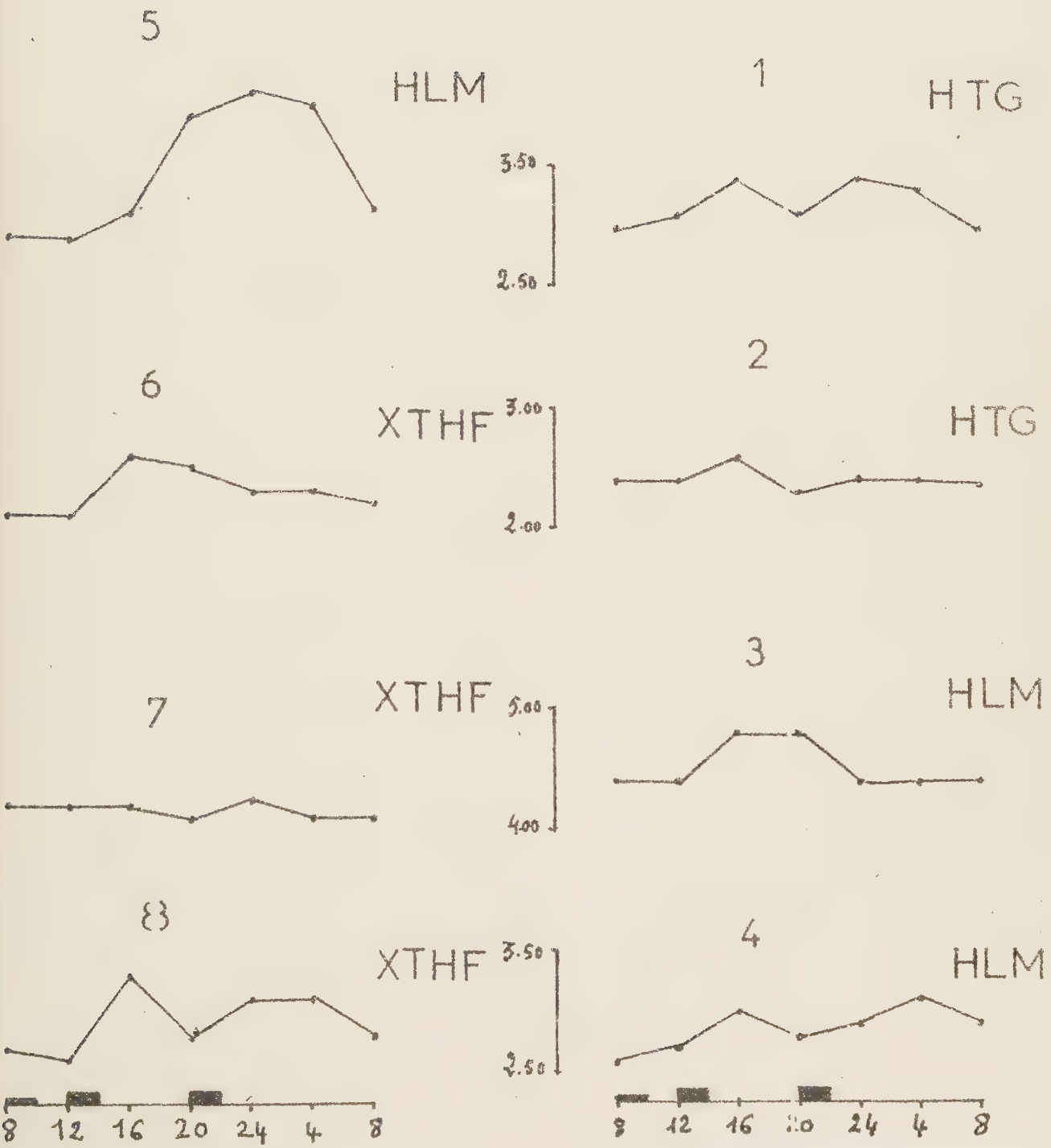
Les variations des triglycérides plasmatiques restent faibles chez les patients qui ont une xanthomatose familiale dont on connait la faible dépendance alimentaire. On observe deux pics à 16 heures et à 4 heures du matin, le deuxième étant plus faible que le premier.

Chez les autres malades l'élévation des triglycérides est très importante, atteignant 44% (n° 3), 86% (n° 5), et même 150% (n° 4) soit à 16 heures (1 malade) soit à 4 heures (2 malades).

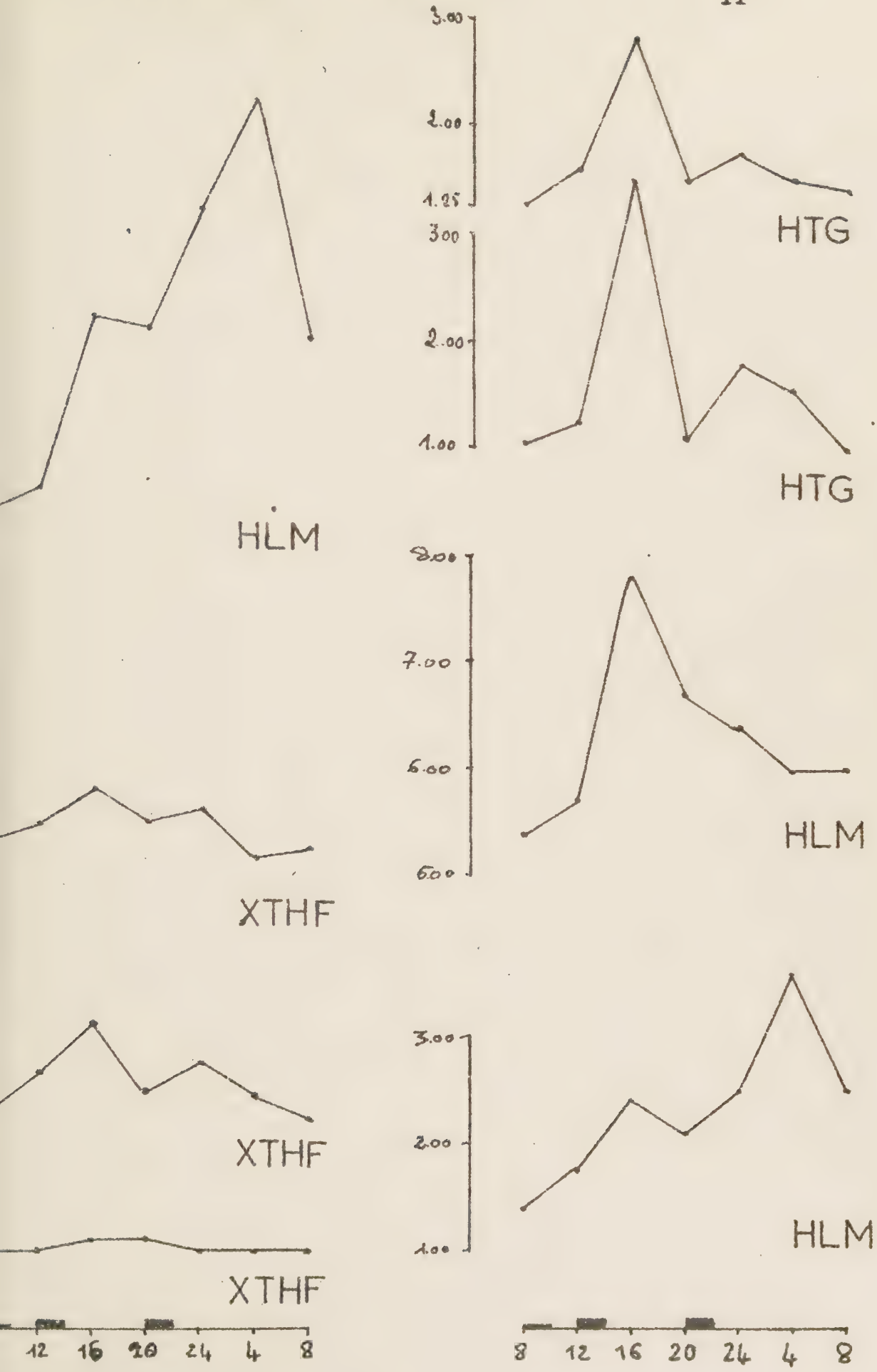
Ce sont ces diverses données qui ont orienté le choix de la 8° heure pour le premier prélévement du test,

CYCLES LIPIDIQUES

CHOLESTEROL



CYCLES LIPIDIQUES



TRIGLYCERIDES

No. 1	3.00	3.10	3.40	3.10	3.40	3.30	3.00	HTG endogène	♀
No. 2	2.40	2.40	2.60	2.30	2.40	2.30	2.30	HTG endogène	♂
No. 3	4.40	4.40	4.60	4.60	4.40	4.40	4.40	HLM	♂
No. 4	2.60	2.70	3.00	2.80	2.90	3.10	2.90	HLM	♂
No. 5	3.40	3.40	3.60	4.40	4.60	4.50	3.60	HLM	♂
No. 6	3.60	3.60	4.10	4.00	3.60	3.80	3.70	XTHF	♂
No. 7	4.20	4.20	4.20	4.10	4.25	4.10	4.10	XTHF	♀
No. 8	3.20	3.10	3.80	3.30	3.60	3.50	3.30	XTHF	♀
	0H	12H	16H	20H	24H	48	6H		
No. 1	1.30	1.60	2.00	1.90	1.90	1.90	1.40	HTG endogène	♀
No. 2	1.00	1.20	1.50	1.10	1.80	1.60	1.00	HTG endogène	♂
No. 3	2.40	5.00	7.80	6.72	6.40	5.00	6.00	HLM	♂
No. 4	1.40	1.80	2.40	2.10	2.00	3.60	2.50	HLM	♂
No. 5	4.40	4.80	6.20	6.10	7.20	8.20	6.00	HLM	♂
No. 6	1.05	1.20	1.50	1.25	1.30	0.90	1.00	XTHF	♂
No. 7	2.00	2.40	2.20	2.20	2.00	2.20	2.00	XTHF	♀
No. 8	0.50	0.30	0.40	0.60	0.50	0.50	0.50	XTHF	♀
	8H	12H	16H	20H	24H	48	8H		
	40[illegible]	8000		8000					

CYCLES LUMINEUX

horaire qui paraissait au mieux mettre à l'abri, chez le sujet normal de l'hypertriglycéridémie post-prandiale purement physiologique.

D'autre part, le contraste entre une élévation plus importante des triglycérides dans la journée comparée à la nuit a mis l'accent sur l'utilité du repos nocturne pour établir des conditions d'épreuve les plus constantes possible.

B) L'intérêt qui a guidé l'élaboration de ce test est tout d'actualité. C'est dans les formes mixtes d'hyperlipidémies que les premiers résultats ont montré qu'il apportait des renseignement capitaux. Le diagnostic de ces formes d'hyperlipidémies, encore actuellement, est un problème parfois difficile à résoudre. C'est lui qui conditionne l'attitude thérapeutique diététique. La difficulté est particulièrement grande en l'absence de broad-béta-lipoprotéine. De plus il n'apparait pas utile d'isoler cette affection en la séparant, par exemple, du type II+IV, avec lequel elle partage de nombreux caractères cliniques et évolutifs (19).

Certes l'ultracentrifugation préparatrice permet de caractériser absolument la lipoprotéine anormale, mais c'est une lourde manipulation que l'on ne saurait imposer en routine.

Les techniques d'électrophorèses actuelles venant ajouter à l'électrophorèse sur papier de LEES et HATCH, les techniques sur acétate de cellulose ou sur gel d'agarose

permettent souvent une meilleure identification de la bande des pré-béta-lipoprotéines (8). Mais des difficultés diagnostiques peuvent encore persister.

D'autres méthodes ont été proposées:

la détermination dans le bloc béta/pré-béta-lipoprotéine isolé par la méthode de Burstein, des lipides totaux et de leur rapport avec le cholestérol total (9).

HAZZARD propose la détermination du rapport du cholestérol et des triglycérides dans les V.L.D.L. isolées par une seule manoeuvre d'ultracentrifugation (10); rapport particulièrement élevé dans le type III évoquant la richesse excessive en cholestérol des particules intéressées.

Ce problème semble avancer avec les résultats que nous apporte le test du double contrôle lipidique.

PROTOCOLE ET METHODES D'ETUDES

Le repas standard.

La veille du jour choisi pour le test, le sujet doit absorber un repas dont la composition fixe est désignée sur une ordonnance. Le modèle de ce repas permet une certaine liberté quant aux aliments eux-mêmes, mais fixe la quantité de calories et l'équilibre des protides, des glucides et des lipides qui le constituent.

Le premier modèle qui a été employé pour ce test est le suivant:

100 grammes de crudités avec:

10 grammes d'huile.

125 grammes de viande ou 150 grammes de poisson.

300 grammes de pommes de terre ou 200 grammes de riz ou de pâtes (pesés cuits) accomodés avec 20 grammes de matière grasse.

30 grammes de fromage.

50 grammes de pain.

2 verres de vin.

Ce repas comporte donc 1250 calories réparties en:

47 grammes de protides

50 grammes de lipides

110 grammes de glucides soit 1075 calories

et 175 calories d'alcool.

Cette formule a été ultérieurement modifiée et une partie des tests étudiés ont été faits avec un repas exempt d'alcool. En effet, l'existence d'une quantité même minime d'alcool pouvait conduire à évoquer une augmentation artificielle du nombre d'hyperlipidémies induites par l'alcool. Ceci n'a pas été observé car on ne trouve pas de différence significative chez les sujets témoins ayant subi le test avec le repas numéro 1 et ceux ayant absorbé le repas numéro 2.

D'autre part, l'intérêt de ce test et sa possible extension à des populations ne possédant pas les habitudes alimentaires françaises a été une deuxième raison de modifier l'ordonnance du repas standard. L'ordonnance actuellement utilisée comporte donc:

100 grammes de crudités avec
10 grammes d'huile
125 grammes de viande ou 150 grammes de poisson
300 grammes de pommes de terre ou 200 grammes de riz ou de pâtes (pesés cuits) accomodés avec 20 grammes de beurre ou d'huile.
30 grammes de fromage
100 grammes de pain
15 grammes de sucre

Soit en tout 1250 calories réparties en:

50 grammes de protides

50 grammes de lipides

150 grammes d'hydrates de carbone.

Cette ordonnance mérite d'être controlée dans son exécution par un interrogatoire diététique. Celui-ci peut être brièvement exécuté le jour de la prise de sang ou le jour de la consultation accompagnant le résultat du test. Ainsi peut-on corriger d'éventuelles erreurs d'appréciation, le plus souvent par défaut car la prise alimentaire a été inférieure à la quantité prescrite. Tout écart notable de l'ordonnance a fait éliminer le résultat.

Le choix de l'heure

Le choix de l'horaire de la prise de sang, et partant de l'horaire du repas a été fixé comme suit:

Le repas est pris la veille entre 23h.30 et 24h. La première prise de sang a lieu le matin à 8 heures. La deuxième prise de sang a lieu le même jour à 12 heures. Un jeûne absolu est observé entre minuit et 8 heures du matin, et poursuivi jusqu'à 12 heures.

Ce choix a été fait pour les raisons suivantes:
La commodité pour le laboratoire d'un prélevement sanguin matinal apparait clairement.
La nécessité de modifier le moins possible l'équilibre

alimentaire du sujet empêchait un repas le matin. Inversement le simple recul de deux heures du repas du soir a été très facilement accepté par les patients, surtout en pratique ambulatoire.

Il a été plus commode de modifier la composition du repas du soir que celle du repas de midi souvent pris à l'extérieur par des sujets qui travaillent.

L'existence d'une période de repos entre le repas et le premier dosage était un élément utile de constance des circonstances de dosage.

Un simple prélevement post-prandial, compte-tenu de la variabilité des apports alimentaires individuels n'aurait pas eu de précision suffisante.

Les dosages sanguins

Sur chaque prélevement, de la 8° et de la 12° heure de jeûne ont été effectués:

La mesure de la densité optique du serum au spectrophotomètre à 650 mmu, dont la valeur normale à jeûn le matin est inférieure à 0.100.

La mesure des lipides totaux plasmatiques (LT) selon la méthode de Chabrol et Charronnat (11) dont la valeur normale à jeûn est inférieure à 8.50 g/l

La mesure du cholestérol total (CT) selon la méthode de Babson (12) dont la valeur normale à jeûn est de 2.60 g/l au maximum.

La mesure des triglycérides (TG) par la technique de Van Handel et Zilversmit (13) dont la normale est inférieure à 1.50 g/l à jeûn le matin.

Les phospholipides ont été mesurés par la méthode de Zilversmit (14) dont la normale est inférieure à 2.50 g/l à jeûn.

Un test de Kunkel-phénol a été fait sur chaque dosage, la normale dans le laboratoire est inférieure à 40° Vernes le matin à jeûn.

Une électrophorèse des lipoprotéines sur papier selon la technique de Lees et Hatch (15) a été effectuée au cours de tous les tests.

Un petit nombre de tests prescrits et surveillés dans le service ont été effectués pour la partie technique chimique par un autre laboratoire (Laboratoire C.I.E.M., Paris) avec une technique d'électrophorèse différente: électrophorèse sur gel d'agarose enrichi à l'albumine selon la technique modifiée de Noble (16)

Le nombre de sujets étudiés

Le nombre global de sujets étudiés est de 375 qui se répartissent en 247 hommes et 128 femmes.

Le nombre global de tests pratiqués chez ces 375 sujets est de 418 car certains d'entre eux ont eu deux voire trois tests pour surveiller l'évolution de l'affection causale sous traitement. Il y a eu 279 tests chez les hommes et 139 tests chez les femmes.

Le choix des témoins

Les sujets témoins ont été pris d'une part parmi des patients hospitalisés pour une affection extra-lipidique et ce, dans deux services de médecine générale de deux hôpitaux parisiens (Hôpital de la Pitié - Hôpital Cochin) d'autre part parmi des malades de consultation venus en ambulatoire, ceux-ci étaient adressés soit pour des problèmes extra-lipidiques là encore, soit pour un contrôle lipidique systématique devant une affection vasculaire, une thérapeutique oestroprogestative au long cours. Dans ces derniers cas une étude préalable du bilan lipidique à la 12° heure de jeûne de façon standard avait pu démontrer l'absence de tare lipidique (selon les critères classiques).

On a ainsi réuni:

25 test chez des sujets masculins dont la moyenne d'age

est de 40 ans avec des extrèmes de 19 et 71 ans. 37 tests chez des sujets féminins dont l'age moyen est de 31 ans avec des ages extrèmes allant de 19 à 61 ans.

Parmi ces témoins, 44tests ont été réalisés en ambulatoire, 18 tests chez des sujets hospitalisés, 5 patients ont eu leur test au laboratoire C.I.E.M.

Nous avons vérifié l'absence d'incidence de l'obésité chez ces sujets témoins, qui aurait pu représenter un facteur important dans le cadre des consultations externes d'un service d'endocrinologie, en calculant pour chaque patient l'index d'obésité (17) dont la valeur normale s'étend de 126 à 152. Pour nos témoins la valeur moyenne chez les hommes de l'index d'obésité, est de 140 et chez les femmes de 131.

TABLEAU DES EFFECTIFS

	nombre de malades	nombre de tests	âge moyen	âges extrêmes
moins Hommes	26	26	40	19 - 71
moins Femmes	38	41	31	19 - 61
T.H.F. Hommes	15	16	44	22 - 57
T.H.F. Femmes	11	11	37	10 - 62
C.E. Hommes	49	50	45	22 - 64
C.E. Femmes	50	52	45	16 - 72
T.G. Hommes	20	20	42	26 - 59
T.G. Femmes				
L.M. Hommes	89	90	46	19 - 67
L.M. Femmes	24	24	48	19 - 73
L.M. Hommes	68	71	48	24 - 65
...aités Femmes	13	17	47	27 - 65
		418		

RESULTATS CHEZ LES SUJETS TEMOINS ET DANS LES DIVERSES VARIETES D'HYPERLIPIDEMIES

Résultats des témoins

La valeur moyenne obtenue pour le dosage du cholestérol total, chez les 25 témoins masculins est:

A la 8° heure de jeûne: 2.20 ± 0.35 g/l

A la 12°heure de jeûne: 2.17 ± 0.34 g/l

La valeur moyenne obtenue pour les triglycérides est:

A la 8° heure de jeûne: 0.84 ± 0.27 g/l

A la 12°heure de jeûne: 0.74 ± 0.21 g/l

La représentation graphique des taux du cholestérol à 8 heures en fonction des taux du cholestérol à 12 heures montre que les points de chaque sujet sont échelonnés sur la droite bissectrice des deux axes. Il existe donc une stabilité du taux du cholestérol sanguin sans décroissance significative pendant cet intervalle de 4 heures.(figure)

Pour les triglycérides, un petit nombre de points s'écarte de la droite mais, là encore, compte tenu des écarts-type, la différence des moyennes de la 8° et de la 12°

heure n'est pas significative statistiquement.

Tous les chiffres obtenus à 8 heures sont strictement normaux inférieurs à 2.60 g/l pour le cholestérol et à 1.50 g/l pour les triglycérides.(figure).

Les électrophorèses sur papier sont toutes normales aussi bien à la 8° heure qu'à la 12° heure de jeûne. Il n'y a pas d'accentuation de la coloration de la bande des béta-lipoprotéines, non plus qu'une bande de pré-béta-lipoprotéines sur les électrophorèses des prélevements de la 8° heure chez ces sujets témoins.

Les témoins femmes ont subi 37 tests. La valeur moyenne du cholestérol total est de:

A la 8° heure de jeûne: 2.24 $\pm$ 0.27 g/l

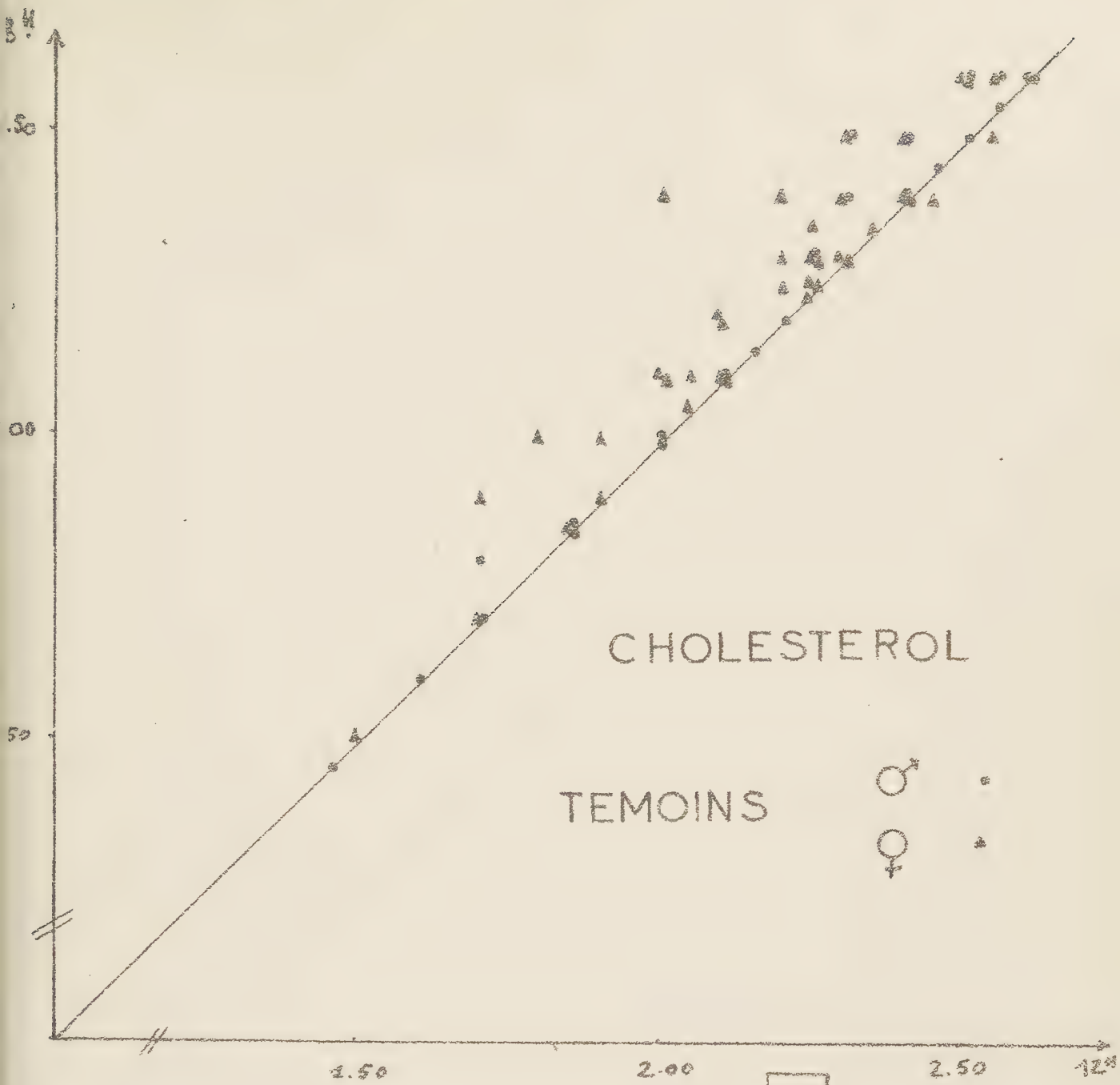
A la 12°heure de jeûne: 2.16 $\pm$ 0.25 g/l

Pour les triglycérides:

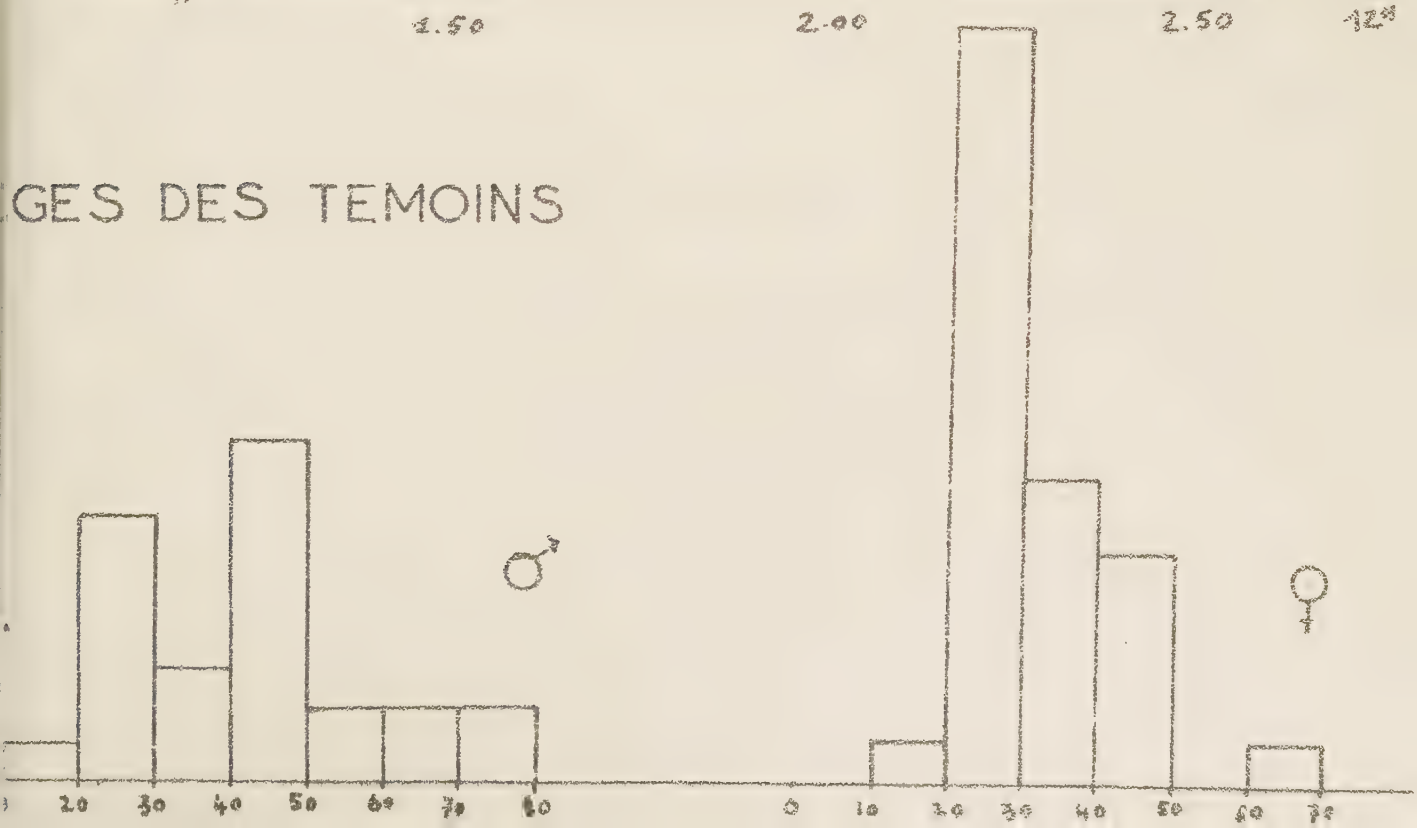
A la 8° heure de jeûne: 0.70 $\pm$ 0.23 g/l

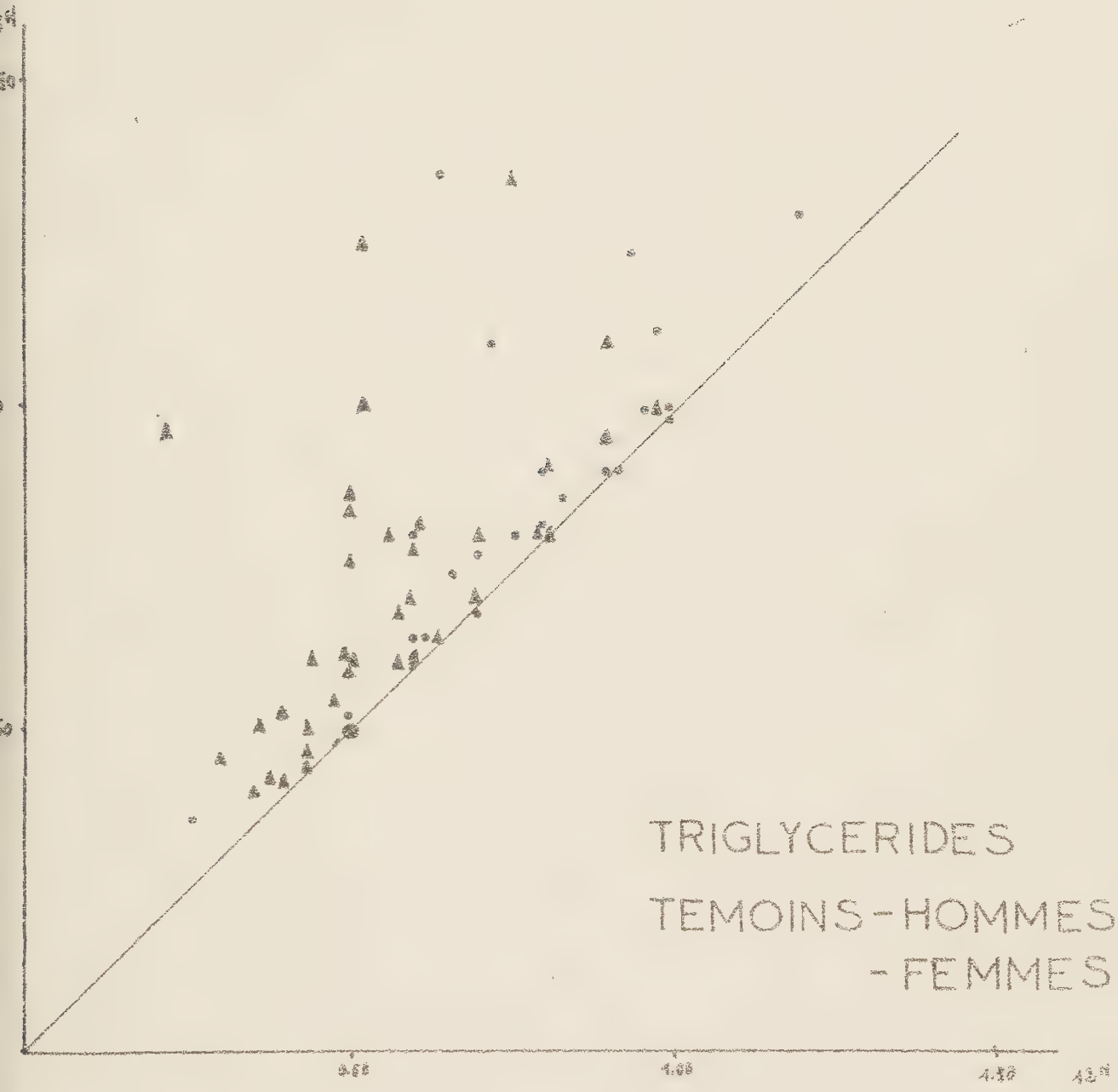
A la 12°heure de jeûne: 0.56 $\pm$ 0.17 g/l

Les mêmes conclusions que pour les témoins hommes peuvent être tirées de ces valeurs moyennes, de leur déviation standard, de la représentation graphique des taux de cholestérol et de triglycérides et de l'étude des électrophorèses sur papier.(figures)



GES DES TEMOINS




TRIGLYCERIDES
TEMOINS - HOMMES
- FEMMES

Cinq malades ont été testés dans un laboratoire différent: un homme et quatre femmes choisis sans particularité d'age, de motif de consultation, d'index d'obésité, les valeurs moyennes des dosages effectués sont les suivantes:

C.T. 8H. : 2.36 ± 0.30

C.T. 12H.: 2.30 ± 0.27

TG. 8H. : 0.75 ± 0.31

TG. 12H.: 0.58 ± 0.28 g/l

Il n'y a pas de différence significative avec les moyennes de nos témoins. En outre, une étude comparative de bilans lipidiques standards dans les deux laboratoires nous a montré la similitude des résultats obtenus et a permis par la suite d'effectuer des tests 8-12 H. dont nous analyserons les résultats avec les nôtres.

L'électrophorèse des lipoprotéines sur gel d'agarose a permis de chiffrer l'intensité de la coloration des bandes de lipoprotéines. Les résultats chez les sujets normo-lipidémiques montrent que les alpha-lipoprotéines passent de 29% à 8 heures à 30% à 12 heures. Les béta-lipoprotéines passent de 58% à 57%. Les pré-béta-lipoprotéines passent de 13% à 12%. Il n'y a donc pas de pré-béta-lipoprotéine lente. Comme l'électrophorèse de Lees et Hatch, l'électrophorèse sur gel d'agarose reste bien stable à la 8° et à la 12° heure de jeûne.

Les hypercholestérolémies pures

Nous envisagerons tout d'abord la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale, typiquement représentative du groupe. Elle est facilement authentifiée par la clinique et la génétique lorsque l'on recherche les xanthomes habituellement indolores et silencieux sur les tendons les plus fréquemmént atteints. Les dépôts cutanés y sont rares en dehors du xanthelasma et bien sûr en dehors de la forme majeure homozygote, dont deux cas ont été testés. Les manifestations vasculaires sont très fréquentes et font toute la gravité pronostique de l'affection. L'enquête génétique, enfin, démontre l'origine héréditaire de la maladie et cherche à dépister les autres cas de la famille.

Au cours du test la formule biologique est caractéristique puisque l'on n'observe pas de variation significative du cholestérol sanguin qui est élevé mais fixe. Les triglycérides atteignent des taux normaux et leur décroissance de la 8° à la 12° heure est comparable à celle des sujets témoins.

16 hommes atteints de X.T.H.F. ont subi 16 tests 8-12 heures. Leur moyenne d'âge est de 44 ans avec des extrêmes de 22 et de 57 ans. Un seul d'entre eux était hospitalisé pendant le test. Chez trois d'entre eux le trai-

tement de la maladie avait été entrepris par un régime pauvre en cholestérol, et parfois par du clofibrate, mais depuis une période brève n'ayant pas eu le temps encore de normaliser la cholestérolémie.

Les valeurs moyennes de ces 16 malades sont les suivantes:

Cholestérol à 8° heure: 4.30 ± 1.00 g/l

Cholestérol à 12°heure: 4.26 ± 1.06 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.51 ± 0.43 g/l

Triglycérides à 12°heure: 1.15 ± 0.38 g/l

La décroissance observée ici pour les triglycérides est faiblement significative (P inférieure à o,o2) Mais elle tient au fait de l'existence chez trois malades sur 16, d'une hypertriglycéridémie comme on peut exceptionnellement l'observer au cours d'authentiques xanthomatoses.

11 femmes ont eu un double contrôle. Là également une malade était hospitalisée, les autres étaient venues en consultation externe. Leur âge moyen est de 37 ans, avec des extrêmes de 10 et 62 ans. Une seule était sous traitement au moment du test. Valeurs moyennes:

Cholestérol à 8° heure: 4.42 ± 1.07 g/l

Cholestérol à 12°heure: 4.42 ± 1.08 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.06 ± 1.04 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.88 ± 0.68 g/l

La différence des triglycérides ici n'est pas significative.

L'alignement des points de la représentation graphique du taux de cholestérol de 8H. en fonction du taux de 12H. montre bien le caractère fixe de ce taux à quatre heures d'intervalle. On connaissait déjà cette constance à des jours ou à des semaines d'intervalle (fig.).

Les électrophorèses de Lees et Hatch montrent uniformément un type II à 8H. et à 12H.

En dehors de la xanthomatose, le groupe des hypercholestérolémies pures est moins homogène. A son expression clinique essentiellement vasculaire, s'associe une formule biologique identique à celle de la X.T.H.F. Seul le cholestérol est élevé, les triglycérides restent toujours normaux.

Il y a 99 malades dans ce groupe.

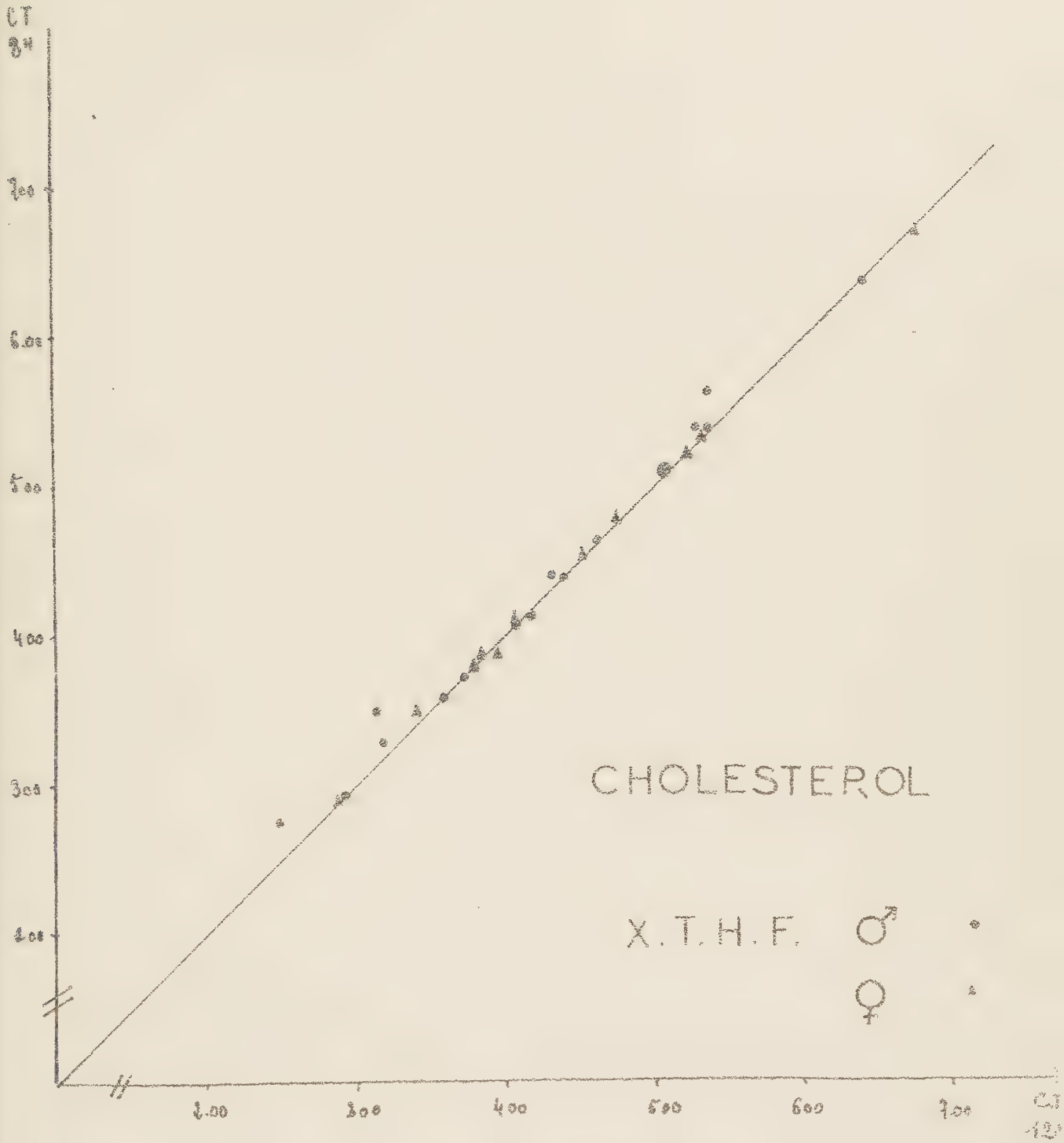
49 hommes ont subi 50 tests. Leur âge va de 22 à 64 ans avec une moyenne de 45 ans. Aucun d'eux n'était hospitalisé. La moyenne des résultats obtenus est:

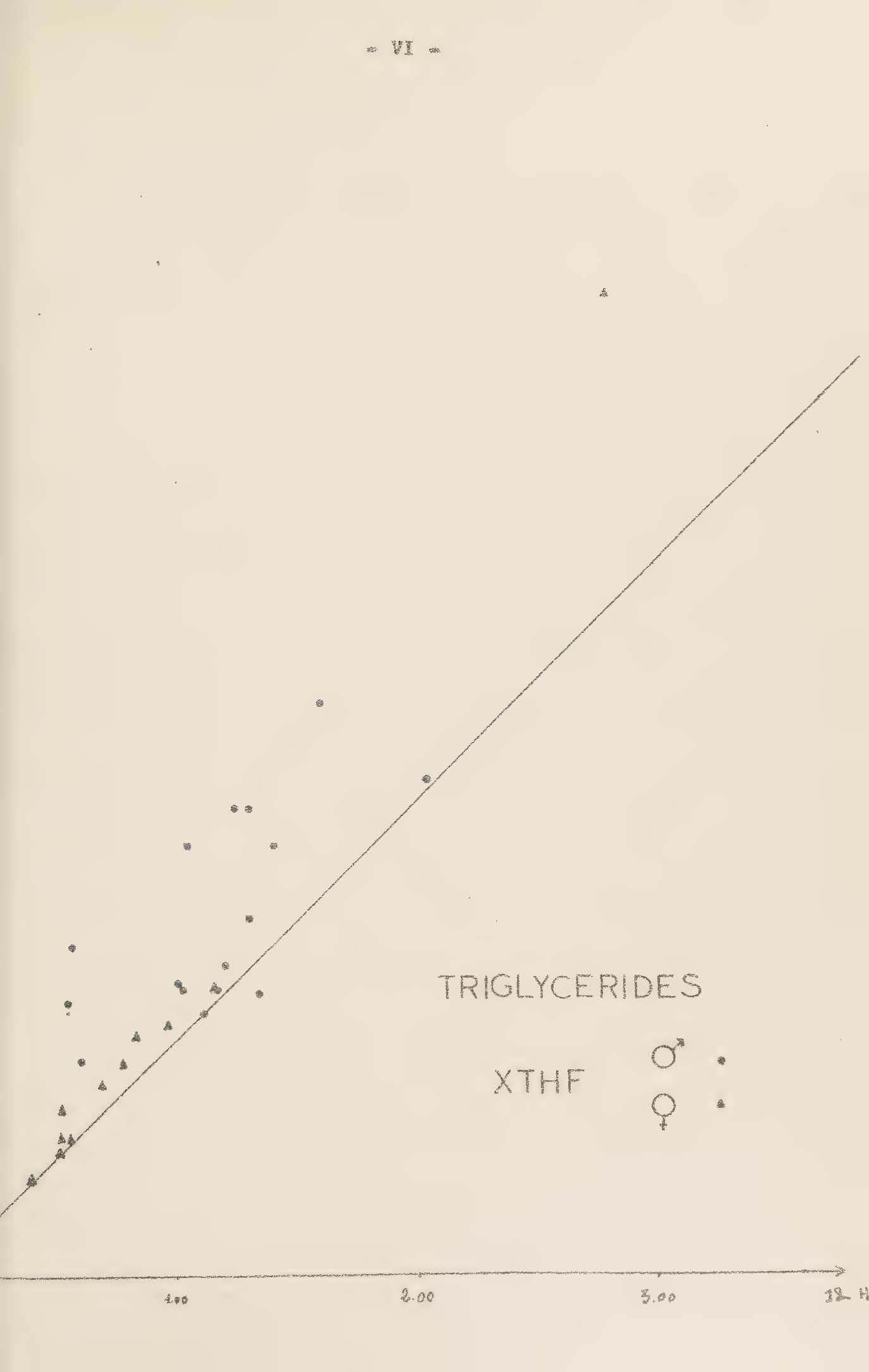
Cholestérol à 8° heure: 3.28 $\pm$ 0.49 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.21 $\pm$ 0.21 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.28 $\pm$ 0.42 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.93 $\pm$ 0.27 g/l


CHOLESTEROL
X. T. H. F. ♂ •
♀ •


TRIGLYCERIDES
XTHF
♂
♀
1.00
2.00
3.00

50 femmes ont eu 52 tests. I'âge moyen est de 45 ans avec des extrêmes de 16 et 72 ans. Deux malades étaient hospitalisées. Valeurs moyennes:

Cholestérol à 8° heure: 3.20 ± 0.51 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.10 ± 0.49 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.44 ± 0.36 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.94 ± 0.31 g/l

Ce sont là les résultats globaux du groupe.

Mais l'analyse des formules lipidiques permet d'opposer deux types de sujets:

Une première série de malades que nous appellerons hypercholestérolémies essentielles "A" qui répond à la majorité et se rapproche intimement de la X.T.H.F. par l'absence totale d'anomalies des triglycérides. En outre on retrouve les caractères cliniques évocateurs des hypercholestérolémies pures, à savoir: l'absence d'obésité, l'absence de trouble de la glyco-régulation, ou de l'acide urique, la stabilité dans le temps du taux de cholestérol.

Ainsi peut-on réunir 33 hommes et 44 femmes dont les moyennes sont les suivantes:

Hommes: Cholestérol à 8° heure: 3.22 ± 0.46 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.15 ± 0.18 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.03 ± 0.23 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.86 ± 0.19 g/l

Femmes: Cholestérol à 8° heure: 3.11 ± 0.39 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.01 ± 0.45 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.03 ± 0.26 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.87 ± 0.27 g/l

Donc il existe une grande stabilité du cholestérol, puisque la différence n'est pas significative statistiquement entre 8H. et 12H.

La modification des triglycérides reste faible: la décroissance observée est de 16% (hommes) et de 15% (femmes). Dans cette série toutes les valeurs des triglycérides sont normales aussi bien à 8H. qu'à 12H.

Les électrophorèses sur papier sont:

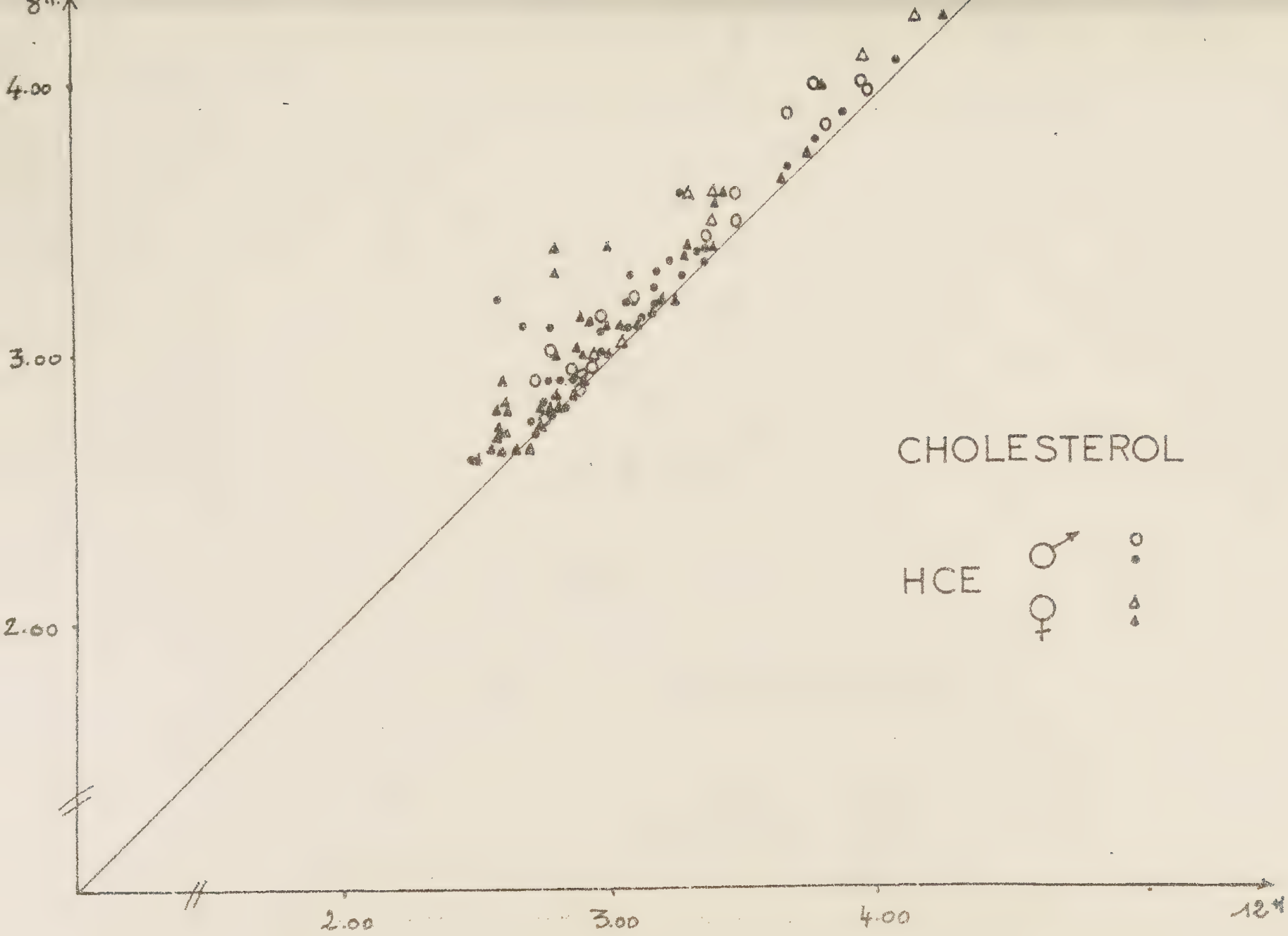
chez les hommes 26 fois de type II à 8H. II à 12H.

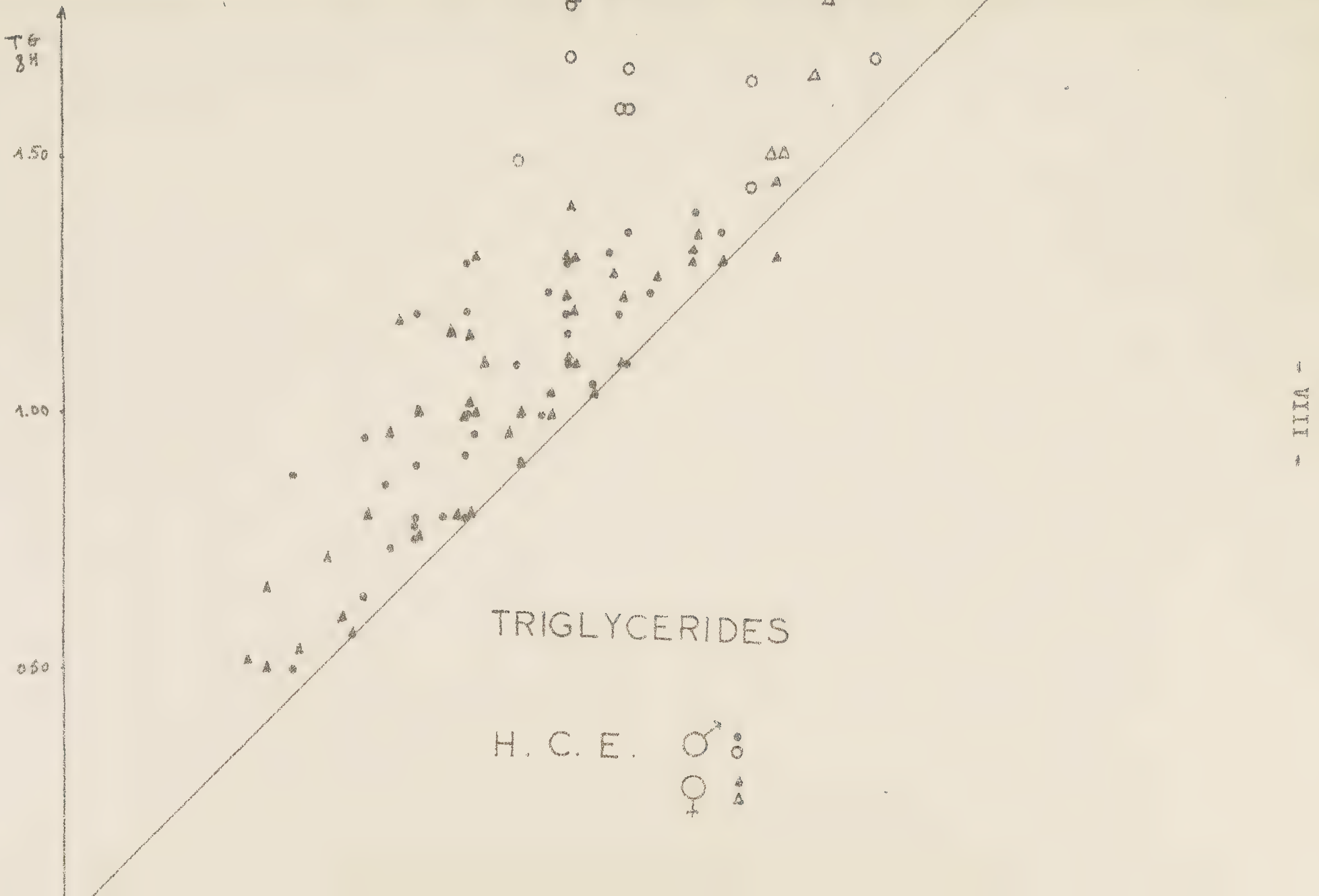
7 fois normale à 8H. normale à 12H.

chez les femmes 38 fois de type II à 8H. II à 12H.

6 fois normale à 8H. normale à 12H.

Une deuxième partie de ce groupe de malades pourrait être appelé hypercholestérolémies essentielles "B". Il existe une discrète élévation des triglycérides à 8 heures, inférieure à 2 g/l tandis qu'à 12 heures la formule est typique de l'hypercholestérolémie pure. Ce sous-groupe comporte 25 sujets, 17 hommes et 8 femmes dont la moyenne des doubles contrôles est la suivante:


4.00
3.00
2.00
2.00
3.00
4.00
CHOLESTEROL
HCE


Tg
gH
1.50
1.00
0.50
TRIGLYCERIDES
H. C. E.

Cholestérol à 8° heure: 3.50 ± 0.56 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.42 ± 0.48 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.76 ± 0.17 g/l

Triglycérides à 12°heure: 1.21 ± 0.28 g/l

La différence du taux de cholestérol n'est toujours pas significative, par contre la dénivellation des triglycérides est plus importante: 31%, et la différence entre le chiffre de 8 heures et celui de 12 heures est significative avec une probabilité inférieure à o,ooo1.

Nous reviendrons à propos de l'hyperlipidémie mixte sur ce sous-groupe qui constitue les"pseudo-hypercholestérolémies essentielles".

Sur la représentation graphique, ces malades du groupe "B", figurés par des cercles clairs (hommes) ou par des triangles clairs (femmes), sont situés en dehors des limites des valeurs normales et s'écartent plus de la droite que les sujets du groupe "A" (figures).

Les électrophorèses de cette série sont plus diverses; les unes ne se modifient pas dans l'intervalle de quatre heures:

type II à 8H. et à 12H. : 13 fois

type II+IV ou II+ une trainée atypique à 8 heures et à 12 heures : 2 fois.

Ailleurs on observe une transformation du type électropho-

rétique d'un échantillon à l'autre:

type III à 8H. type II à 12H. : 2 fois.

type II+IV ou II+trainée à 8H.

type II à 12H. : 7 fois.

Les hypertriglycéridémies endogènes

20 sujets ont été classés dans cette variété par leur observation clinique. La surcharge pondérale, l'existence de troubles digestifs, ou souvent la découverte d'un serum lactescent avaient conduit à rechercher une hypertriglycéridémie; cette dernière était largement prédominante et le rapport des triglycérides sur le cholestérol était supérieur à 2,5 selon la classification utilisée dans le service (18).

Sur ces 20 malades, 19 hommes et 1 femme, 12 étaient diabétiques ou avaient une hyperglycémie provoquée de type diabétique.

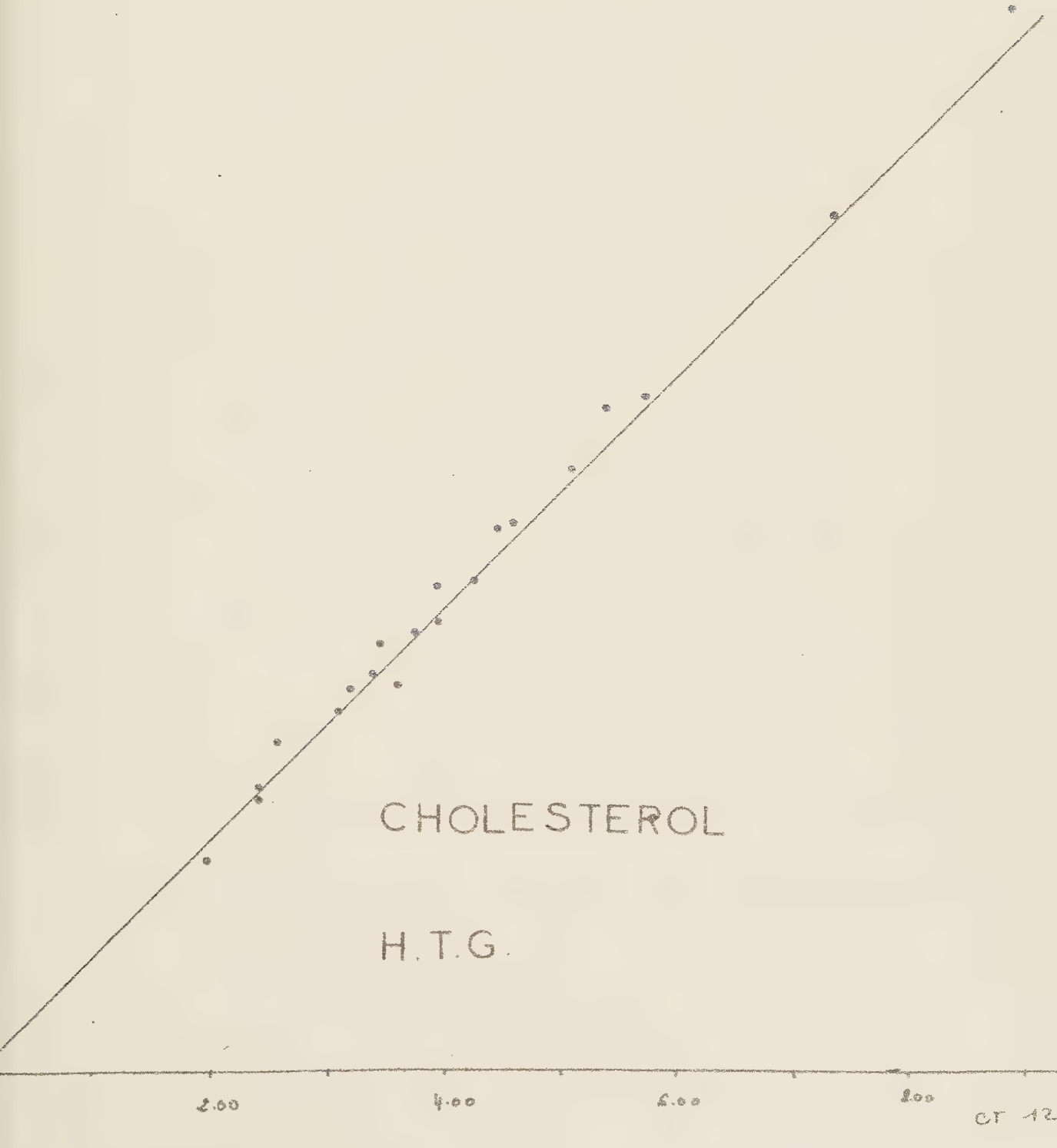
7 malades étaient alcooliques chroniques, et une étude longitudinale avait montré la sensibilité de leur hyperlipémie à l'alcool.

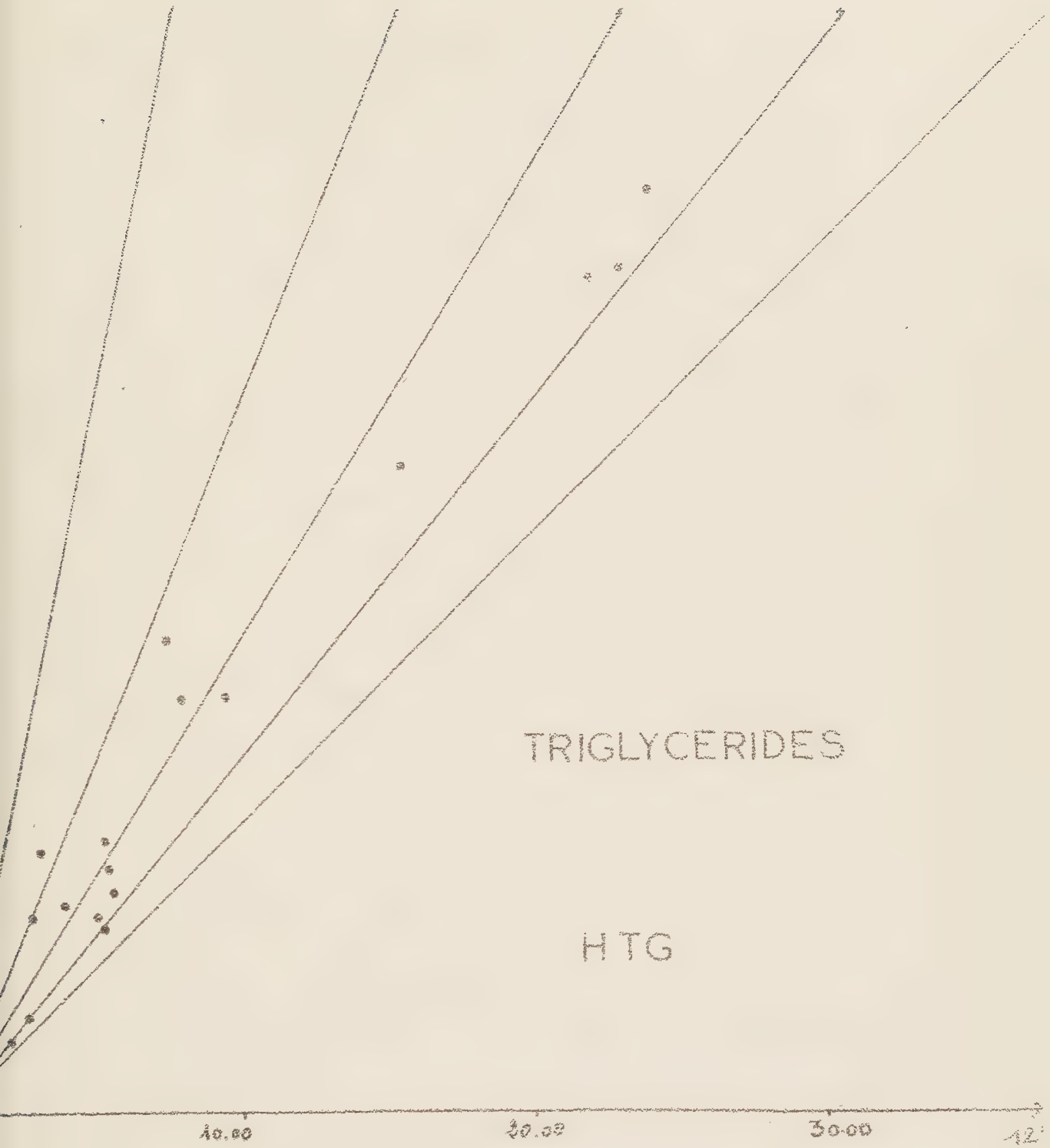
7 malades avaient une surcharge pondérale avec un index d'obésité moyen de 171 (normale: 126 à 152).

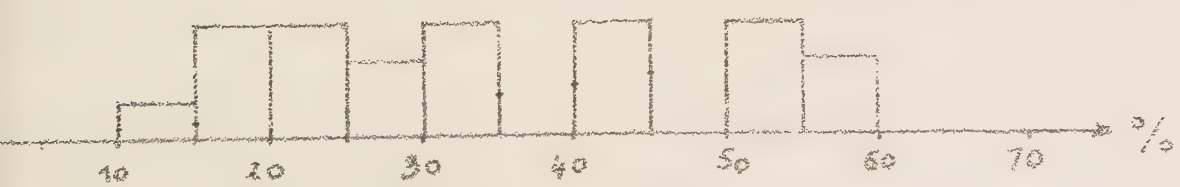
Donc 6 malades avaient plus d'une des trois raisons d'induire une hypertriglycéridémie.

Ce n'est pas sur le plan diagnostique que le test a été intéressant chez ces malades, mais pour le raisonnement physiopathologique.

Les moyennes sont les suivantes:


CHOLESTEROL
H.T.G.
2.00
4.00
6.00
8.00
CT 12





% de décroissance des triglycérides HTG

Cholestérol à 8° heure: 4.26 ± 1.85 g/l

Cholestérol à 12°heure: 4.18 ± 1.72 g/l

Triglycérides à 8° heure: 13.74 ± 11.40 g/l

Triglycérides à 12°heure: 9.59 ± 9.40 g/l

Ia décroissance des triglycérides est très importante mais surtout variable. La différence des chiffres de 8 heures et de 12 heures n'est pas significative en raison de la grandeur des écarts-type. Mais on peut distinguer deux sortes de variation des triglycérides:

tantôt, ils baissent peu:

à 8 heures 44.00 g/l

à 12heures 38.00 g/l

la dénivellation n'est que de 13%.

tantôt, ils baissent considérablement en quatre heures; par exemple: à 8 heures 9.00 g/l

à 12heures 3.60 g/l

la dénivellation est de 60%.

ou bien: à 8 heures 16.24 g/l

à 12heures 7.40 g/l

la dénivellation est de 54%.

Sur la représentation graphique des triglycérides; on a un étalement des sujets entre ces deux extrêmes et il n'est pas possible d'opposer nettement les malades capables ou incapables d'épurer leurs triglycérides (fig.).

La décroissance des triglycérides est en moyenne de 35%. Le fait reste que dans les hypertriglycéridémies endogènes, certains malades sont capables d'assurer une épuration des V.L.D.L. comparable à celle du sujet normal.

L'étude des électrophorèses est dans ce cas très instructive car l'on peut observer des variations importantes qui font passer en quatre heures le malade d'un type électrophorétique à un autre. C'est ici un point particulièrement important qui diminue la valeur classiquement accordée à l'électrophorèse pour le classement des hyperlipidémies.

Sur nos 20 malades, on rencontre:

6 fois	le type IV	à 8 heures,	le type IV	à 12 heures
7 fois	II+IV	à 8 heures,	II+IV	à 12 heures
2 fois	II+IV	à 8 heures,	II	à 12 heures
2 fois	IV	à 8 heures,	II+IV	à 12 heures
2 fois	III	à 8 heures,	II ou III	à 12 heures

Sur gel d'agarose, on peut voir la disparition de la lipoprotéine très légère:

	à 8 heures	à 12 heures
alpha:	22%	28%
béta:	45%	60%
pré-béta:	15%	12%
pré-béta lente:	18%	0

L'hyperlipidémie mixte

C'est la variété qui tire le plus grand bénéfice de ce test.

D'abord parceque le diagnostic de certitude d'hyperlipidémie mixte (H.L.M.) est souvent délicat. La clinique est très pauvre en dehors de l'exceptionnelle xanthomatose tubéreuse avec ses dépôts cutanés caractéristiques. Dans les formes biologiques, on observe une élévation parallèle du cholestérol et des triglycérides avec un rapport cholestérol sur triglycérides ou triglycérides sur cholestérol inférieur à 2,5.

Mais dans certains cas les critères biologiques instantanés sont indécis, l'électrophorèse ne montre pas un aspect typique III ou II+IV, il faudrait faire une ultracentrifugation pour affirmer la présence d'une lipoprotéine très légère; ou encore attendre l'évolution et la répétition des examens lipidiques.

Parmi 113 malades, 89 hommes et 24 femmes sont classés comme H.L.M. devant des arguments de présomption. Les résultats des hommes sont les suivants:

90 tests chez 89 malades; âge moyen de 46 ans.

Cholestérol à 8° heure: 3.34 ± 0.64 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.22 ± 0.64 g/l

Triglycérides à 8° heure: 3.73 ± 3.28 g/l

Triglycérides à 12°heure: 2.39 ± 2.34 g/l

Les résultats des femmes sont les suivants:

24 tests chez 24 femmes. L'âge moyen est de 48 ans avec des extrêmes de 19 et 73 ans.

Cholestérol à 8° heure: 3.68 $\pm$ 0.70 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.53 $\pm$ 0.76 g/l

Triglycérides à 8° heure: 2.77 $\pm$ 0.98 g/l

Triglycérides à 12°heure: 1.78 $\pm$ 0.96 g/l

La formule caractérisant l'hyperlipidémie mixte est donc une élévation fixe du cholestérol, une augmentation plus importante des triglycérides à 8 heures qu'à 12 heures, avec une dénivellation qui traduit l'instabilité des triglycérides dans cette maladie. Cette instabilité était connue d'un jour à l'autre ou d'une semaine à l'autre, soit spontanément soit sous l'influence de la thérapeutique. Ce test prouve l'instabilité des glycérides dans la même journée à deux prélevements distants de seulement quatre heures. Elle atteint le même taux de décroissance que dans l'hypertriglycéridémie endogène, à savoir 35% et la différence des deux valeurs est significative avec une probabilité inférieure à o,o1.

Comme dans l'H.C.E. nous diviserons l'H.L.M. en plusieurs groupes:

En premier les patients qui ont une formule typique d'H.L.M. à 8 heures et à 12 heures. On trouve 52

hommes dans ce cas et 12 femmes. Il y a 29 hommes diabétiques ou ayant un diabète chimique; 28 hommes ont un taux anormalement élevé d'uricémie; chez 28 hommes enfin, on connait par des examens antérieurs une variabilité du taux de cholestérol ou du taux des triglycérides. Ces anomalies se regroupent donc chez les différents malades, 5 seulement sur 52 sont indemnes des trois symptômes.

Chez les 12 femmes, 5 sont diabétiques, 7 hyperuricémiques, 7 ont une instabilité connue des lipides circulants; 2 malades sur 12 n'ont aucune des trois anomalies.

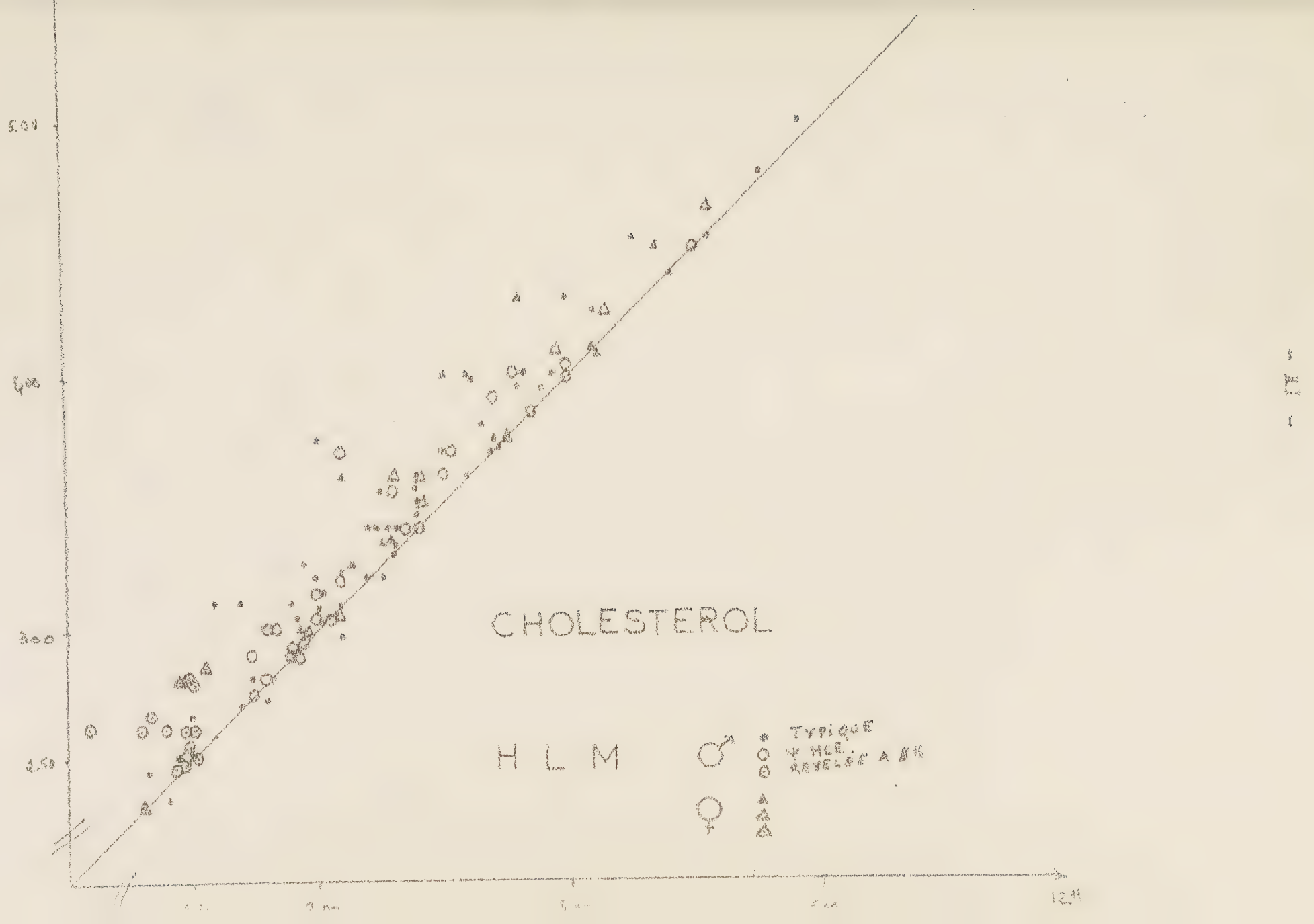
Les moyennes de ce premier groupe sont:

hommes: Cholestérol à 8° heure: 3.52 $\pm$ 0.67 g/l
Cholestérol à 12°heure: 3.39 $\pm$ 0.64 g/l
Triglycérides à 8° heure: 4.97 $\pm$ 3.85 g/l
Triglycérides à 12°heure: 3.27 $\pm$ 2.86 g/l

femmes: Cholestérol à 8° heure: 3.91 $\pm$ 0.73 g/l
Cholestérol à 12°heure: 3.74 $\pm$ 0.75 g/l
Triglycérides à 8° heure: 3.58 $\pm$ 1.33 g/l
Triglycérides à 12°heure: 2.40 $\pm$ 0.77 g/l

Les électrophorèses sur papier sont variables:

11 fois	III à 8 heures	III à 12 heures
22 fois	II+IV à 8 heures	II+IV à 12 heures
9 fois	III ou II+IV à 8H.	II à 12H.
16 fois	II à 8 heures	II à 12 heures
5 fois	normale à 8H.	normale à 12H.


CHOLESTEROL
H L M
♂
♀
TYPIQUE
TYPICAL
NORMALE

TRIGLYCERIDES

H L M ♂ ♀

Même si l'électrophorèse est de type II à 12 heu-
es, il existe cependant toujours une hypertriglycéridémie
12 heures. Sur gel d'agarose on peut quantifier ce chan-
ement électrophorétique:

ar exemple:	8° heure	12° heure
C.T.	2.54 g/l	2.36 g/l
T.G.	1.98 g/l	1.36 g/l
alpha	18%	20%
béta	49%	59%
pré-béta	16%	21%
pré-béta lente	17%	0

Dans d'autres cas la lipoprotéine anormale est
ussi abondante à 8 heures qu'à 12 heures. Par exemple:

	8° heure	12° heure
C.T.	2.72 g/l	2.80 g/l
T.G.	6.80 g/l	5.80 g/l
alpha	10%	11%
béta	28%	30%
pré-béta	38%	38%
pré-béta lente	24%	21%

A côté de cette forme typique, deux types de ma-
ades peuvent être isolés. C'est à dessein qu'ils ont été
roupés dans l'hyperlipidémie mixte.

Certains malades ont un bilan lipidique NORMAL à la 12° heure de jeûne. A 8 heures il existe un taux de triglycérides supérieur à 1.50 g/l. 12 hommes et 3 femmes sont dans ce cas. Voici les résultats de leur tests

Mr. B. 44 ans. Symptômes d'insuffisance vertébro-basilaire obésité hyperglycémie provoquée diabétique bilan standard normal.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.60 g/l	2.50 g/l
T.G.	1.70 g/l	1.40 g/l

Mr. C. Enquête génétique.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.60 g/l	2.10 g/l
T.G.	1.90 g/l	0.30 g/l

Mr. D. 52 ans. Vertiges; hyperglycémie diabétique.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.60 g/l	2.30 g/l
T.G.	1.40 g/l	0.80 g/l

Mr. F. 48 ans. Artérite, diabète; obésité.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.45 g/l	2.45 g/l
T.G.	1.60 g/l	1.24 g/l

Mr. G. 48 ans. Xanthelasma isolé.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.50 g/l	2.50 g/l
T.G.	1.92 g/l	1.16 g/l

Mr. K. 47 ans. Insuffisance vertébro-basilaire, diabète chimique; hyperuricémie.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.60 g/l	2.50 g/l
T.G.	2 02 g/l	1.52 g/l

Mr. L. 47 ans. Hyperuricémie et diabète chimique.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.60 g/l	2.40 g/l
T.G.	1.80 g/l	1.50 g/l

Mr. L. 45 ans Accident vasculaire cérébral.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.60 g/l	2.50 g/l
T.G.	2.06 g/l	0.98 g/l

Mr. H. 58 ans. Parésie régressive.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.80 g/l	2.50 g/l
T.G.	1.40 g/l	1.10 g/l

Mr. V. 57 ans. Infarctus rénal, diabète chimique hyperuricémie.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.65 g/l	2.35 g/l
T.G.	2.16 g/l	0.76 g/l

Mr. V. 31 ans. Diabète chimique.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.80 g/l	2.50 g/l
T.G.	1.90 g/l	1.40 g/l

Mr. L. 44 ans. Angor juvénile; diabète chimique.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.50 g/l	2.50 g/l
T/G.	1.52 g/l	1.12 g/l

Mme. F. 29 ans. Obésité, traitement oestroprogestatif.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.80 g/l	2.45 g/l
T.G.	2.40 g/l	0.66 g/l

Mme. M. 40 ans. Lipoatrophie partielle de Barraquer-Simmons.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.85 g/l	2.55 g/l
T.G.	3.00 g/l	1.10 g/l

Mme. C. 43 ans. Syndrôme de Wallenberg.

Double contrôle:	8H.	12H.
C.T.	2.30 g/l	2.30 g/l
T.G.	2.10 g/l	0.74 g/l

La moyenne de ces malades donne les résultats suivants:

Cholestérol à 8° heure: 2.61 ± 0.15 g/l

Cholestérol à 12°heure: 2.42 ± 0.12 g/l

Triglycérides à 8° heure: 1.92 ± 0.41 g/l

Triglycérides à 12°heure: 1.05 ± 0.35 g/l

La dénivellation du cholestérol est de 7%. La différence entre le cholestérol de 8 heures de celui de 12 heures est statistiquement significative avec une probabilité inférieure à o,ooo1.

Les électrophorèses sont toujours normales à la 12° heure, mais dans quatre cas sur 15, elles sont anormales à la 8° heure: on a 2 fois un type II, 1 fois un type III, et 1 fois un type II+IV.

Reste enfin le groupe des pseudo-hypercholestérolémies essentielles déjà évoquées (H.C.E."B"). Dans ce cas le dosage de 8 heures permet de rectifier le diagnostic de variété de l'hyperlipidémie. Malgré leur formule d'hypercholestérolémie pure à 12 heures, ce sont bien des hyperlipidémies mixtes car:

a) les triglycérides sont anormaux à 8H.

b) on retrouve chez les 35 malades intéressés, 26 hommes et 9 femmes, le même pourcentage de diabétiques (11 sujets), et de sujets hyperuricémiques (13) que dans la forme typique de l'hyperlipidémie mixte.

La moyenne du groupe est:

Cholestérol à 8° heure: 3.43 ± 0.53 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.33 ± 0.52 g/l

Triglycérides à 8° heure: 2.07 ± 0.60 g/l

Triglycérides à 12°heure: 1.23 ± 0.26 g/l

La différence des triglycérides est hautement significative avec une probabilité inférieure à o,oooo1. La dénivellation des triglycérides est de 40/.

Dans certains cas les électrophorèses se modifient entre la 8° et la 12° heure de jeûne.

5 fois II+IV à 8H. II à 12H.

3 fois III à 8H. II à 12H.

3 fois II+trainée à 8H. II à 12H.

Dans d'autres cas les électrophorèses restent identiques aux deux prélevements:

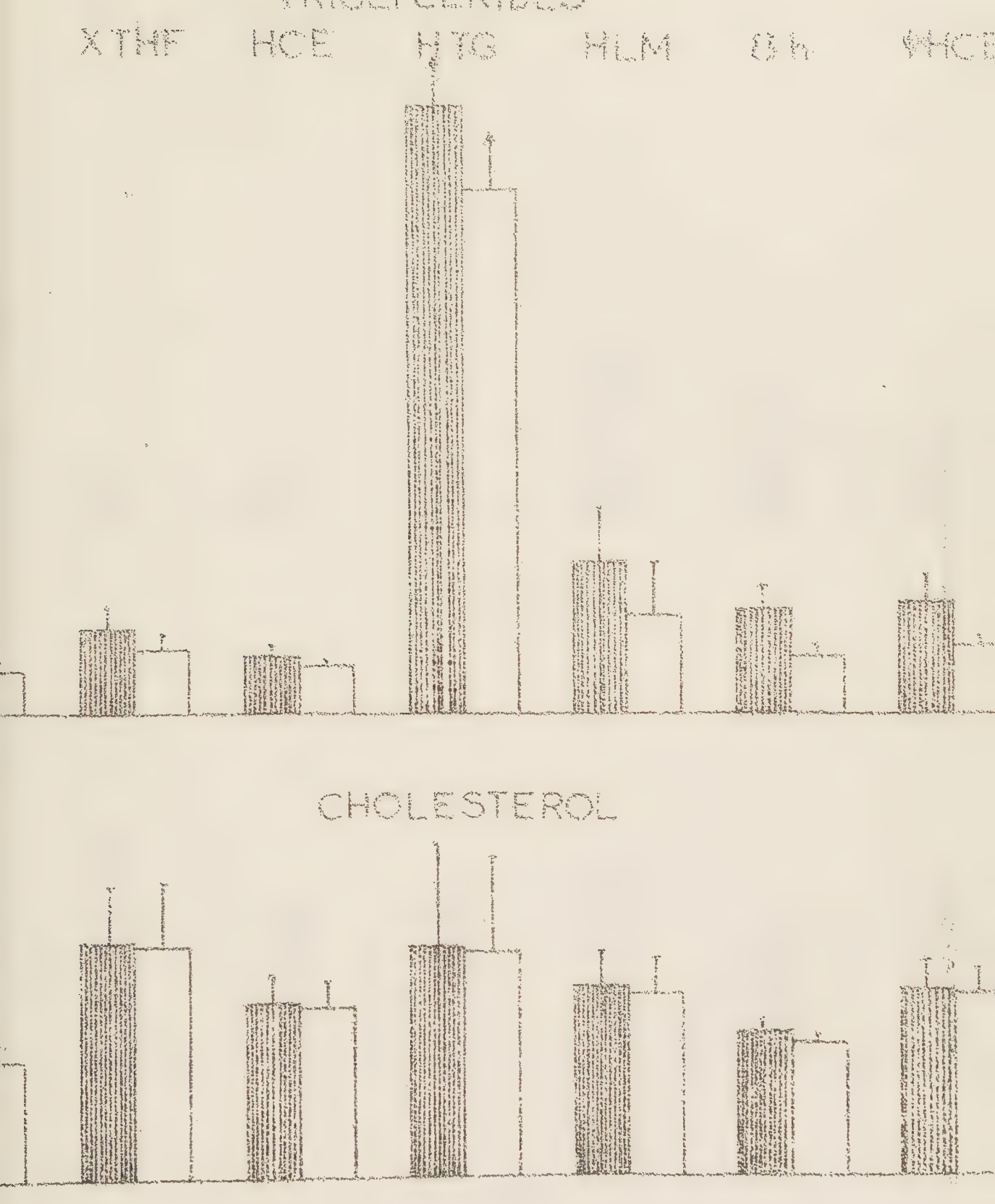
4 fois le type III

15 fois le type II

2 fois II+trainée

2 fois normale

L'intérêt du test dans ce cas est d'autant plus important que cet aspect masqué de l'H.L.M. n'est pas rare. Le double contrôle n'a pas cependant une valeur absolue lue, puisque 20 malades très suspects d'H.L.M. (ils avaient eu une élévation antérieure des triglycérides) ont une formule d'H.C.E. même à 8 heures en dehors de tout traitement ou de toute perte de poids. De plus, 13 tests sont rigoureusement normaux chez des H.L.M. connues et ce, spontanément. C'est encore mettre l'accent sur la variabilité spontanée de la maladie.



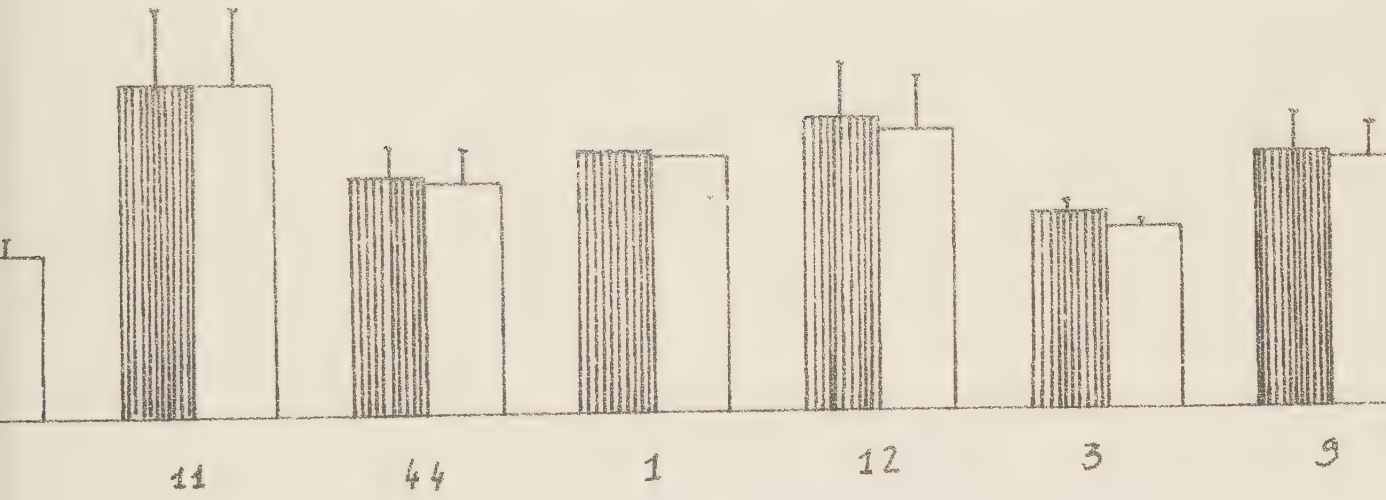
MPARAISON DES FORMULES LIPIDIQUES

A 8 H ▨ & A 12 H ▭

TRIGLYCERIDES

XTHF HCE HTG HLM 8h ΨHCE

CHOLESTEROL



FEMMES

MPARAISON DES FORMULES LIPIDIQUES

A 8 H ▮▮▮ & A 12 H ▭

	n	CT8H	s	CT12H	s	%	I	TG8H	s	TG12H	s	%	P
Témoins ♂	25	2.20	0.35	2.17	0.34	1%	NS	0.84	0.27	0.74	0.21	11%	NS
Témoins ♀	37	2.24	0.27	2.16	0.25	3%	NS	0.70	0.23	0.56	0.17	20%	oo1
XTHF ♂	16	4.30	1.00	4.25	1.06	0	NS	1.51	0.43	1.15	0.38	23%	oo2
XTHF ♀	11	4.42	1.07	4.42	1.08	0	NS	1.06	1.04	0.88	0.68	16%	NS
HCE ♂	50	3.28	0.49	3.21	0.51	2%	NS	1.28	0.42	0.96	0.27	25%	ooooo1
HCE ♀	52	3.20	0.51	3.10	0.49	3%	NS	1.14	0.36	0.94	0.31	17%	oo1
HCE "A" ♂	33	3.22	0.46	3.15	0.48	2%	NS	1.03	0.23	0.86	0.19	16%	ooo1
HCE "A" ♀	44	3.11	0.39	3.01	0.45	3%	NS	1.03	0.26	0.87	0.27	15%	oo1
HCE "B" ♂&♀	25	3.50	0.56	3.42	0.40	2%	NS	1.76	0.17	1.21	0.28	31%	ooooo1
HTG ♂&♀	20	4.26	1.85	4.18	1.72	1%	NS	13.74	11.40	9.59	9.40	35%	NS
HLM totalité du groupe ♂	90	3.34	0.64	3.22	0.64	3%	NS	3.73	3.28	2.39	2.34	35%	oo1
HLM ♀	24	3.68	0.70	3.53	0.76	4%	NS	2.77	0.98	1.78	0.96	35%	ooo1
HLM forme typique ♂	52	3.52	0.67	3.39	0.64	3%	NS	4.97	3.85	3.27	2.86	34%	oo1
HLM forme typique ♀	12	3.91	0.73	3.74	0.75	4%	NS	3.58	1.33	2.40	0.78	32%	oo1
Révélée à 8H.	15	2.61	0.15	2.42	0.12	7%	ooooo1	1.92	0.41	1.05	0.35	45%	ooooo1
Pseudo-HCE test positif	35	3.43	0.53	3.33	0.52	2%	NS	2.07	0.60	1.23	0.26	40%	ooooo1
Pseudo-HCE test négatif	20	3.05	0.36	2.97	0.33	2%	-	1.13	0.24	0.97	0.25	15%	-
HLM à test normal	13	2.54	0.15	2.44	0.16	3%	-	0.93	0.22	0.78	0.18	16%	-

CONTROLE DES HYPERLIPIDEMIES TRAITEES

Une deuxième série de résultats concerne les malades sous traitement. Ils n'intéressent que l'hyperlipidémie mixte pratiquement. En effet les essais de répétition de ce test au cours d'authentiques hypercholestérolémies essentielles n'ont pas d'intétêt pratique; le taux de cholestérol à la 12° heure renseigne suffisament sur l'amélioration de la maladie sous l'effet du traitement.

Par contre, dans l'hyperlipidémie mixte ce test apporte une précision dans l'appréciation de l'action thérapeutique. On peut distinguer quatre de malades selon les modifications du double contrôle.

I) Une guérison complète est obtenue dans le premier cas. Le bilan lipidique est normal à 8 heures comme à 12 heures. Ce groupe comporte 31 malades, 23 hommes et 8 femmes. L'H.L.M. avait été affirmée par un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, électrophorétiques ou parfois par un premier double contrôle.

Moyennes du groupe:

Cholestérol à 8° heure: 2.28 ± 0.19 g/l

Cholestérol à 12°heure: 2.22 ± 0.21 g/l

Triglycérides à 8° heure: 0.93 ± 0.26 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.74 ± 0.18 g/l

Le traitement était constitué dans tous les cas d'un régime réduisant l'apport alimentaire du cholestérol et dans 8 cas seulement de drogues hypolipidémiantes type clofibrate. Le double contrôle a été fait à une date variable par rapport au début du traitement mais toujours après au moins deux mois.

II) Le groupe suivant a une formule anormale à 12 heures donc elle est également anormale à 8 heures. Point n'est besoin ici du double contrôle pour affirmer soit l'inobservation des traitements conseillés soit leur inefficacité.

21 hommes et 2 femmes sont dans ce cas; leur moyenne est:

Cholestérol à 8° heure: 3.35 ± 0.60 g/l

Cholestérol à 12°heure: 3.22 ± 0.56 g/l

Triglycérides à 8° heure: 3.59 ± 3.80 g/l

Triglycérides à 12°heure: 2.29 ± 2.92 g/l

III) Le double contrôle peut révéler une situation plus intéressante: l'hypertriglycéridémie disparait à 12 heures mais persiste à 8 heures. 9 hommes et 1 femme ont les moyennes suivantes:

Cholestérol à 8° heure: 2.51 ± 0.28 g/l

Cholestérol à 12°heure: 2.31 ± 0.17 g/l

Triglycérides à 8° heure: 2.29 ± 0.56 g/l

Triglycérides à 12°heure: 1.16 ± 0.22 g/l

Cette guérison qui aurait paru complète sur un bilan lipidique standard, nous semble insuffisante.

IV) Enfin toute hypertriglycéridémie disparait aussi bien à 12 heures qu'à 8 heures. La formule devient celle d'une pseudo-hypercholestérolémie essentielle. On retrouve cette évolution chez 18 hommes et 2 femmes:

Cholestérol à 8° heure: 2.74 $\pm$ 0.11 g/l

Cholestérol à 12°heure: 2.63 $\pm$ 0.14 g/l

Triglycéridés à 8° heure: 0.98 $\pm$ 0.29 g/l

Triglycérides à 12°heure: 0.74 $\pm$ 0.21 g/l

Là encore la qualité de la guérison est médiocre et invite à poursuivre un traitement actif.

DISCUSSION

La discussion de ces résultats peut être portée sur deux plans.

I) L'apport pratique est important.

a) Il est en effet possible d'affirmer d'emblée l'appartenance du trouble à la famille de l'hyperlipidémie mixte, devant une glycéridémie élevée à 8 heures et variable de façon plus ou moins notable dans l'intervalle de quatre heures. On peut ainsi rejeter le diagnostic d'hypercholestérolémie essentielle, car il s'agit des pseudo-hypercholestérolémies essentielles; il est important d'en faire la différence car on sait les plus grandes difficultés à normaliser une hypercholestérolémie pure qu'une H.L.M.

b) Sur un terrain suspect d'hyperlipidémie, tel qu'une affection vasculaire juvénile, un contexte génétique, des troubles de la glyco-régulation, un traitement oestroprogestatif, il faut recourir à ce test lorsque le bilan standard est normal il dépiste des anomalies minimes mais pourtant significatives sur le plan étiopathogénique: elles n'existent pas chez le sujet normal. Il est plus difficile de dire si la correction de ces désordres discrets, qui a été aisée chez nos 15 malades, protégera efficacement contre le risque vasculaire.

c) Le double contrôle constitue un progrès pour juger de la qualité de la guérison. Puisque l'on considère que la glycéridémie de 8 heures permet de dépister des anomalies, il faut la ramener à la normale pour que la guérison soit considérée comme valable.

II) L'intérêt théorique n'est pas moins négligeable.

Les résultats démontrent une fois de plus la stabilité de la cholestérolémie dans le temps, aussi bien chez le sujet normal que dans les hypercholestérolémies pures.

Ce n'est que dans la seule forme révélée à 8 heures que l'on observe une décroissance significative du cholestérol. Il aurait été licite de penser que dans les H.L.M. une partie au moins de l'élévation du cholestérol venant des lipoprotéines très légères, suive le même destin que les triglycérides. A fortiori, dans les hypertriglycéridémies endogènes, l'absence de diminution du cholestérol est étonnante. Ce phénomène fait évoquer la possibilité de modifications progressives de la lipoprotéine anormale qui perdrait une partie de ses triglycérides. Un précurseur a été isolé par Quarford et Levy, intermédiaire entre les L.D.L. et les V.L.D.L. On aurait l'explication des transformations électrophorétiques du type III ou II+IV à 8 heures au type II à 12 heures. Le mécanisme de

l'hypertriglycéridémie n'est d'ailleurs pas élucidé. Un défaut d'épuration des V.L.D.L. ne saurait à lui seul être une explication suffisante. L'activité lipoprotéine lipase est toujours normale; l'évolution de la formule lipidique en quatre heures montre qu'il existe une possibilité d'épuration parfois normale. Un excès de synthèse hépatique des lipoprotéines paraît plus volontiers en cause dans le Type IV que dans l'hyperlipidémie mixte, mais à un niveau élevé de triglycéridémie, le catabolisme périphérique semble secondairement altéré. Les facteurs semblent donc intriqués. (20, 21, 23,)

CONCLUSIONS

Nous avons repris les résultats de 418 tests de double contrôle lipidique à la 8° et à la 12° heure suivant la prise d'un repas standard de quantité calorique et de composition constantes.

Après en avoir défini les valeurs normales dans un lot de sujets témoins, les résultats ont été comparés dans les diverses variétés d'hyperlipidémies idiopathiques. Chacune d'entre elles a, en double contrôle un profil particulier.

Les hypercholestérolémies pures, c'est à dire le type IIa de la classification internationale (24), et qui comporte la xanthomatose tendineuse familiale et les hypercholestérolémies essentielles, sont caractérisées par la fixité de la formule lipidique à la 8° et à la 12° heure de jeûne, et par l'absence d'anomalie des triglycérides.

Les hypertriglycéridémies endogènes, dépendantes des hydrates de carbone, de l'alcool, ou de l'obésité ont une hypercholestérolémie stable, et une glycéridémie à 8 heures tantôt beaucoup plus élevée, tantôt à peine plus haute qu'à 12 heures. On peut ainsi présumer le mécanisme pathogénique, trouble de la synthèse ou du catabolisme des lipoprotéines.

Dans les hyperlipidémies mixtes, s'associent

les aspects des deux maladies précédentes. De la surcharge en béta-lipoprotéine elle a l'élévation stable de la cholestérolémie à 8heures et à 12 heures. De la surcharge en pré-béta- lipoprotéine, elle possède l'élévation des triglycérides à la 8° et à la 12° heure de jeûne et sa décroissance variable.

C'est de l'hyperlipidémie mixte que doivent être rapprochées certaines formes bien individualisées par le test du double contrôle.

D'une part, les formes minimes, dont l'anomalie lipiqique est uniquement révélée par le dosage de la 8° heure et qui permettent de dépister un petit nombre de malades "métaboliques" jusque là méconnus.

D'autre part, les formes trompeuses qui se présentent sous l'aspect d'hypercholestérolémies et qui sont en fait des hyperlipidémies mixtes dont on peut espérer une meilleure sensibilité au traitement diététique.

La surveillance, des malades traités, par ce test, permet d'espérer en même temps qu'une guérison biologique plus étendue dans le nycthémère, une prévention meilleure du risque athéromateux.

PHOTOGRAPHIES

1) Double contrôle normal, électrophorèse sur agarose.
2) Xanthomatose tendineuse familiale, électrophorèse sur papier.
3) Hypercholestérolémie essentielle; groupe "A"
4) Hypercholestérolémie essentielle; groupe "B" Passage du type III au type II.
5) Hypercholestérolémie essentielle, groupe "B" Passage du type II+IV au type II.
6) Hypertriglycéridémie endogène, électrophorèse sur papier.
7) Hyperlipidémie mixte; type III à 8 et 12 H.
8) Hyperlipidémie mixte, type II+IV à 8 et 12 H.
9) Hyperlipidémie mixte; électrophorèse sur agarose.
10) Hyperlipidémie mixte découverte à 8 heures.
11) Idem
12) Hyperlipidémie mixte: exemple de pré-béta-lipoprotéine lente à 8 heures qui disparait à 12 heures.
13) Idem.

oooooo

I

II

III

IV

V

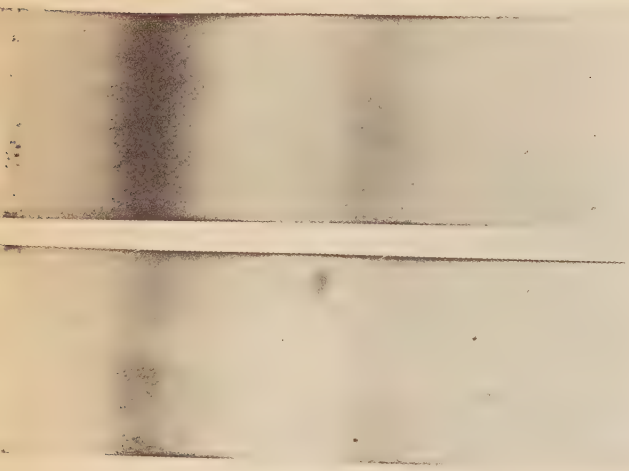
VI

VII

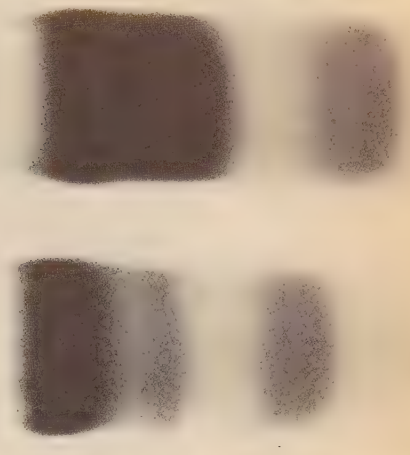
VIII

IX

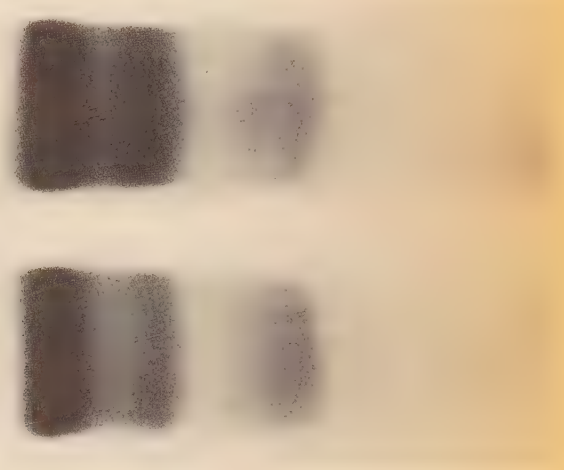
X



XI



XII



XIII

BIBLIOGRAPHIE

(1) DE GENNES J L. TURPIN G. TRUFFERT J.
- Intérêt théorique et pratique de la comparaison de la formule lipidique chimique et électrophorétique à la 8° et à la 12° heure de jeûne dans les hyperlipidémies idiopathiques.
C. R. Acad. Sc. T. 273 8 déc. 1971

(2) DE GENNES J. L. TURPIN G. TRUFFERT J.
- Dépistage et identification des hyperlipidémies idiopathiques.
La Nouvelle Presse Médicale. 1973. T I p. 1627

(3) KENNETH B. STEINER A.
- A long term study of the variation of serum cholesterol in man.
J. C. I. 1939 T. 18 p.45

(4) HAVEL R. J.
- Effects of fat ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man.
J. C. I. 1957 T. 36 p.848

(5) HAVEL R. J.
- Early effects of fastings and of carbohydrate ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man.
J. C. I. 1957 T. 36 p.855

(6) KUO P. T. CARSON J. C.
- Dietary fats and the diurnal serum triglyceride levels in man.
J. C. I. 1959 T. 38 p.1384

(7) J. METAIS. Strasbourg.

(8) MICHAUX A. ROUFFY J. LOEPER J. DREUX C.

- Caractérisation des hyperlipoprotéinémies pré-béta par trois méthodes d'électrophorèse.

Ann. Biol. clin. 1973 T.31 p.95

(9) GIRARD M.L. DELATTRE J. LEGRAND A. CANAL J.

- Diagnostic différentiel des hyperlipoprotéinémies par la détermination simultanée des lipides du bloc béta+ pré-béta lipoprotéines et du rapport lipides béta+pré béta / cholestérol.

Ann. Biol. clin. 1973 T.31 p.91

(10) HAZZARD W.R. FORTE D. BIERMAN E.L.

- Abnormal lipid composition of V.L.D.L. in diagnosis of Broad-beta disease.

Metabolism. 1972 T.21 p.1009

(11) CHABROL E. CHARONNAT R.

- Une nouvelle réaction pour l'étude des lipides, l'oléidémie.

Presse Médicale. 1957 T.50 p.152

(13) VAN HANDEL E. ZILVERSMIT D.B.

- Micromethod for the direct determination of serum triglycerides.

J. Lab. Med. 1957 T.50 p.1713

(12)BABSON A.L. SHAPIRO I.O. PHILLIPS G.E.

- A new assay for cholesterol and cholesterol esters in serum which is not affected by bilirubin.

Clin. Chim. Acta. 1962 T.7 p.800

(14) ZILVERSMIT D. B. DAVID A.K.

- Microdetermination of plasma phospholipids by trichloracetic acid precipitation.

J. Lab. clin. Med. 1950 T.35 p.155

(15) LEES R.S. HATCH F.T.

- Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin containing buffer.

J. Lab. clin. Med. 1963 T.16 p.518

(16) NOBLE

J. Lipid Research. 1968 T.9 p.693

(17) NICHOLSON J.I. ZILVA J.F.

- Body constituents and functions in relation to height and weight.

Clin. Sci. 1964 T.27 p.97

(18) DE GENNES J.L.

- Les hyperlipidémies idiopathiques. Proposition d'une classification simplifiée.

Presse Médicale. 1971 T.79 p.791

(19) DE GENNES J.L. TURBIN G. TRUFFERT J.

- Révision critique de la fiabilité du phénotype électrophorétique dans l'étude de la transmission génétique des hyperlipidémies idiopathiques.

Comm. au 4° Congrès de Génétique Humaine. Paris.

1971 p.53

(20) NIKKILA E.A.

- Plasma triglyceride metabolisme in hypertriglyceridemia

Ann. Biol. clin. 1973 T.31 p.103

(21) NIKKILA E.A. KEKKI M.

- Ilasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus.

Metabolism. 1973 T.22 p.1

(22) FREDRICKSON D.S. LEVY RII. LEES R.S.

- Fat transport in lipoprotein.

New England Journal of Med. 1967 T.276 p.34

(23) QUARFORDT S. LEVY R.I. FREDRICKSON D.S.

- On the lipoprotein abnormality in Type III.

J.C.I. 1971 T.50 p.754

(24) FREDRICKSON D.S. BEAUMONT J.L. CARLSON L.A.
COOPER G.R. STRASSER T.

An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias.

Annals of Internal Med. 1971 T.75 p.471